

Aus dem Pathologischen Institut
der Stadt Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. med. G. Pliess

Über das Spektrum der morphologischen Organschäden bei chronischen Alkoholikern

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Dr. med. Volker Schwipper
aus Asch

1984

1984 № 242

Aus dem Pathologischen Institut
der Stadt Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. med. G. Pliess

Über das Spektrum der morphologischen Organschäden bei chronischen Alkoholikern

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Dr. med. Volker Schwipper
aus Asch

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

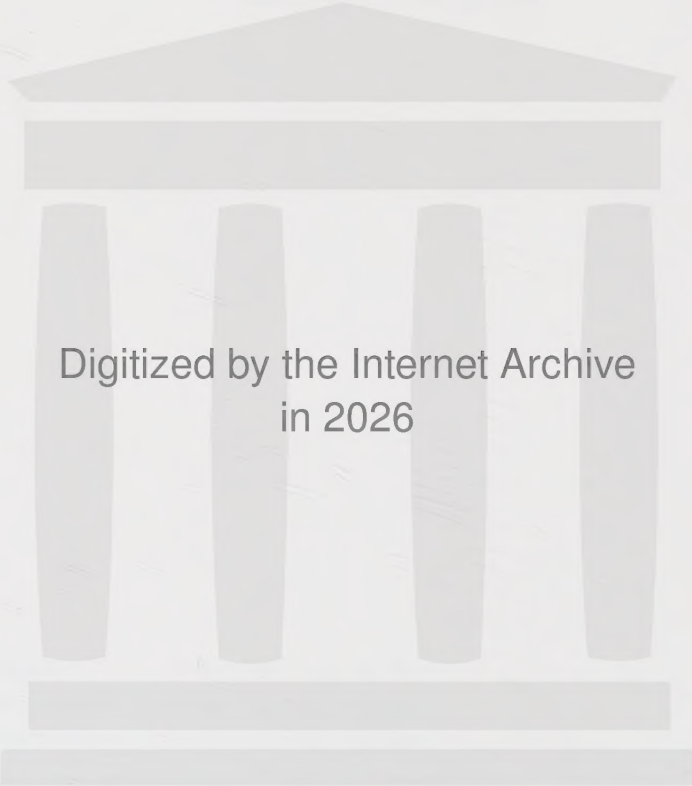
Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. G. Pließ

Korreferent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 14.05.1984

Meinen Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSANGABE	SEITE
A. Einleitung	1
B. Material und Methodik	9
I. Fall-Kollektiv	9
II. Erfassung von Patientendaten	9
III. Auswertung der Sektionsdiagnosen	10
IV. Auswertung der Myokardbefunde	10
V. Ermittlung der Todesursachen	11
VI. Literatur-Erfassung	14
C. Ergebnisse	14
I. Allgemeine Daten	14
1. Häufigkeit der Sterbefälle durch chronischen Alkoholismus im Obduktionsgut	14
2. Alters- und Geschlechtsverteilung	15
3. Ernährungszustand	16
II. Alkoholbedingte Organschäden	18
1. Alkoholschaden der Leber und seine Korrelationen	18
1.1. Morphologische alkoholbedingte Reaktionen der Leber	18
1.2. Das Lebergewicht bei chronischem Alkoholismus	25
1.3. Komplikationen bzw. Folgen des Alkoholschadens der Leber	28
1.4. Kombinationshäufigkeit von Leberzirrhose-Folgen	29
1.5. Der Alkoholschaden der Leber als richtungsgebende Todesursache	29
1.6. Korrelationen zwischen der klinischen Diagnose "Leberkoma" und dem Sektionsbefund	31
1.7. Alters- und Geschlechtsverteilung der Sektionsfälle mit alkoholbedingten Leberzirrhosen	32
2. Alkoholschaden des Pankreas und seine Korrelationen	33
2.1. Morphologische Befunde	33
2.2. Korrelationen des Pankreasschadens	34

	SEITE
2.3. Alters- und Geschlechtsverteilung	34
2.4. Pankreasschaden als richtungsgebende Todesursache	35
3. Alkoholschaden am Magen-Darm-Trakt	35
3.1. Morphologische Befunde am Ösophagus	35
3.2. Morphologische Befunde am Magen	35
3.3. Morphologische Befunde am Darm	36
3.4. Korrelationen um Magen-Befunde	36
3.5. Magen-Darm-Befunde als richtungsge- bende Todesursache	37
4. Hirnbefunde	37
4.1. Alkoholschaden des Gehirnes	37
4.2. Unspezifische morphologische Hirn- befunde	38
4.3. Korrelationen der Hirnbefunde	38
4.4. Todesursachen bei Hirnfunktionsstö- rungen	40
5. Befunde am peripheren Nervensystem	41
6. Alkoholschaden am Herz	42
6.1. Morphologie des Alkohol-Myokardschadens	42
6.1.1. Histologie der Alkoholmyokardiopathie	43
6.1.2. Herzgewichte im Gesamtkollektiv und bei Fällen mit Alkohol-Myokardschaden	44
6.2. Unspezifische morphologische Herzbefunde	50
6.3. Koronarsklerose	50
6.4. Allgemeine Korrelationen bei Myokard- schaden-Fällen	51
6.4.1. Korrelationen zum Alter und Geschlecht	51
6.4.2. Korrelationen zum Ernährungszustand	52
6.4.3. Korrelationen zur Magenresektion	52
6.4.4. Korrelationen zum Alkoholkonsum	53
6.5. Korrelationen von Myokard- und Leber- schaden	53
6.6. Morphologisch-klinische Korrelationen des Myokardschadens	53
6.7. Alkohol-Myokardschaden als richtungs- gebende Todesursache	59
III. Die Bedeutung der Infektionsresistenz-Minder- ung bei chronischem Alkoholismus	60
IV. Die Bedeutung von Unfällen bei chronischem Alkoholismus	62

V. Zusammengefasste Darstellung der Todesursachen	62
D. Diskussion	68
I. Die sozialmedizinische Bedeutung übermäßigen Alkoholkonsums	68
II. Die Organotropie bei chronischem Alkoholismus	70
III. Kausale Genese der chronischen Alkoholintoxikation	75
IV. Ergebnisse bei Alkoholiker-Obduktionen	80
1. Häufigkeit	80
2. Sterbealter bei chronischen Alkoholikern	84
3. Geschlechtsverteilung bei Alkoholiker-Sektionen	84
4. Ernährungszustand bei Alkoholiker-Sektionen	85
V. Organschäden durch chronischen Alkoholismus	85
<u>1. Alkoholtoxisch bedingter Leberschaden</u>	85
1.1. Art des Leberschadens	85
1.1.1. Alkoholtoxische Hepatopathie	86
a) ZIEVE-Syndrom	86
b) Alkohol-toxische Fettleber	87
c) alkohol-toxischer Leberparenchymschaden	87
1.1.2. Akute alkohol-toxische Hepatitis	88
1.1.3. Chronische alkohol-toxische Hepatitis	89
1.1.4. Alkohol-toxische Fibrose der Leber	89
1.1.5. Alkohol-toxische Leberzirrhose	90
1.2. Häufigkeit des alkohol-toxischen Leberschadens	91
1.2.1. Klinische Angaben	91
1.2.2. Sektionsstatistische Angaben	93
1.3. Pathogenese des alkohol-toxischen Leberschadens	94
1.4. Funktionelle Folgen	98
1.5. Korrelationen des alkohol-toxischen Leberschadens	98
<u>2. Alkohol-toxischer Pankreasschaden</u>	99
2.1. Art des Organschadens	99
2.1.1. Autodigestiv-tryptische Pankreasnekrose	100
2.1.2. Akute oder chronische tryptische Pankreatitis	100

2.1.3. Chronisch interstitielle Pankreatitis	100
ohne Nekrose	
2.1.4. Atrophie und Lipomatose	100
2.2. Häufigkeit des alkohol-toxischen Pankreas-	
schadens	100
2.2.1. Klinische Angaben	100
2.2.2. Sektionsstatistische Angaben	102
2.3. Pathogenese des alkohol-toxischen Pank-	
reasschadens	103
2.4. Funktionelle Folgen des alkoholtoxischen	
Pankreasschadens	109
2.5. Korrelationen des alkoholtoxischen Pank-	
reasschadens	110
<u>3. Alkoholtoxische Schäden am Magen-Darm-Trakt</u>	112
Ösophagus	113
Darm	114
Magen	115
3.1. Art des Magenschadens	115
3.2. Häufigkeit alkoholtoxischer Magenschäden	116
3.3. Pathogenese alkoholtoxischer Magenschäden	118
3.4. Funktionelle Folgen von Magenschäden bei	
chronischem Alkoholismus	119
3.5. Korrelationen des alkoholtoxischen Magen-	
schadens	120
<u>4. Schäden am ZNS bei chronischen Alkoholismus</u>	120
4.1. Art der Schäden am ZNS	120
4.2. Häufigkeit der Schäden am ZNS	123
4.3. Pathogenese der Schäden am ZNS	125
4.4. Funktionelle Folgen	128
4.5. Korrelationen der morphologischen und	
funktionellen Hirnschäden	130
<u>5. Schäden am peripheren Nervensystem bei</u>	
<u>chronischem Alkoholismus</u>	130
5.1. Art der Schäden	130
5.2. Häufigkeit der Polyneuropathie	131
5.3. Pathogenese der Polyneuropathie	132
5.4. Funktionelle Folgen der Nervendegene-	
ration	133
5.5. Korrelationen der Polyneuropathie	134
<u>6. Myokardschaden bei chronischem Alkoholismus</u>	134
6.1. Art des Organschadens	134

6.1.1. Akute Alkoholismus-Myokardiopathie (Beri-Beri-Typ)	137
6.1.2. Chronische Alkoholismus-Myokardiopathie	138
6.1.3. Kombinationstyp der Alkoholismus-Myo- kardiopathie	143
6.1.4. Fälle mit ungeklärtem Typus der Alko- holismus-Myokardiopathie	144
6.2. Häufigkeit der Alkoholismus-Myokardio- pathie	145
6.3. Pathogenese des Alkoholismus-Myokard- schadens	147
6.3.1. Pathogenese der akuten AMP (Beri-Beri- Typ)	147
6.3.2. Pathogenese der chronischen Alkoholis- mus-Myokardiopathie	148
6.4. Funktionelle Folgen der Alkoholismus- Myokardiopathie	151
6.5. Korrelationen der Alkoholismus-Myokardio- pathie	157
7. Diverse Schäden bei chronischem Alkoholismus	158
7.1. Nierenbefunde	158
7.2. Endokrinium bei chronischem Alkoholismus	159
7.3. Störungen der Hämatopoese bei chronischem Alkoholismus	160
7.4. Hautveränderungen	160
VI. Die Infektionsresistenz-Minderung als alkohol- toxischer Schaden	162
VII. Unfall und Alkoholismus	165
VIII. Todesursachen bei Alkoholismus	166
IX. Die Bedeutung der Alkoholintoxikation für die Todesursachenstatistik	168
E. Zusammenfassung	173
A. Einleitung	173
B. Material und Methodik	173
C. Ergebnisse	174
I. Allgemeine Angaben	174
II. Alkoholbedingte Organschäden	174
1. Leber	174
2. Pankreas	175

	SEITE
3.Magen-Darm-Trakt	175
4.Hirnbefunde	175
5.Peripheres Nervensystem	176
6.Herz	176
III.Minderung der Infektionsresistenz	177
IV.Unfälle	177
V.Todesursachen	177
D.Diskussion	177
I.Die sozialmedizinische Bedeutung des übermäßigen Alkoholkonsums	177
II.Die Organotropie bei chronischem Alkoholismus	178
III.Kausale Genese der chronischen Alkohol-Intoxikation	178
IV.Ergebnisse bei Alkoholiker-Obduktionen	178
V.Organschäden durch chronischen Alkoholismus	179
1.Alkohol-toxisch bedingter Leberschaden	179
2.Alkohol-toxischer Pankreasschaden	179
3.Alkohol-toxische Schäden am Magen-Darm-Trakt	179
4.Schäden am ZNS	179
5.Schäden am peripheren Nervensystem	179
6.Alkohol-toxischer Myokardschaden	179
7.Diverse Schäden	180
VI.Die Infektionsresistenz-Minderung als alkoholtoxischer Schaden	180
VII.Unfall und Alkoholismus	180
VIII.Todesursachen bei Alkoholismus	180
IX.Die Bedeutung der Alkohol-Intoxikation für die Todesursachenstatistik	180
F.Literaturverzeichnis	182

A EINLEITUNG

Übermäßiger Alkoholkonsum beeinträchtigt die Gesundheit des Individuums und hat gravierende soziale Folgen.

Die Bedeutung des akuten Alkoholrausches ist allgemein bekannt : Bis zu 40 % aller Verkehrsunfälle mit Toten werden auf Alkoholeinfluß zurückgeführt (HOLZGREVE 1972).

Der ursächliche Anteil des Alkoholkonsums für Straftaten wird je nach Deliktart mit 10 bis 25 % angegeben. Insbesondere bei Affekttaten wird dem Alkohol die Rolle eines enthemmenden Auslösefaktors zuerkannt (GERCHOW 1964). Bei Selbstmord von chronischen Alkoholikern oder Suicid im betrunkenen Zustand kann der Alkohol den Schritt zur Autoaggression erleichtern oder auslösen. Bei 1681 obduzierten Selbstmördern wurde eine "alkoholische Motivation" in 13,4 % der Fälle nachgewiesen (SZUCHOVSKY et al. 1964). Akute tödliche Alkoholvergiftungen sind dagegen selten und treten in erster Linie bei Kindern infolge Getränkeverwechslung auf.

Die Folgen des chronischen Alkoholmißbrauches sind besonders ernst. FEUERLEIN erwähnt in seiner Monographie (1975) die volkswirtschaftlichen Kosten ,die "durch die Ausgaben für alkoholische Getränke, durch Behandlungsmaßnahmen, Arbeitsausfall, Minderproduktion, Schäden an Betriebsanlagen und durch Kriminalität entstehen". Diese Kosten sind kaum berechenbar. Nach einer Mitteilung der "Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren" (1982) überstiegen allein die Ausgaben für alkoholische Getränke in der Bundesrepublik die Summe von 40 Milliarden DM, bezogen auf den einzelnen Einwohner eine Summe von 676 DM.

Diesen Angaben entspricht ein Konsum-Äquivalent von 147 Litern Bier plus 26 Litern Wein plus 7,4 Litern Branntwein oder 12 Litern reinem Alkohol pro Kopf der Bevölkerung.

Besonders schwere soziale Auswirkungen hat der chronische Alkoholmißbrauch auf die Familie, insbesondere die Kinder, und auf die berufliche und wirtschaftliche Situation des chronischen Alkoholikers (FEUERLEIN 1975). Dabei sind allerdings Typen-Unterschiede des chronischen Trinkers zu berücksichtigen. In Anlehnung an JELLINEK (zit. nach RIETH 1971) können die folgenden Alkoholiker-Typen abgegrenzt werden:

I. Alkoholiker ohne Suchtentwicklung

Alpha-Typ: Wirkungstrinker mit nur seelischer Abhängigkeit vom Alkohol

Beta-Typ: Gelegenheitstrinker ohne körperliche oder seelische Abhängigkeit vom Alkohol

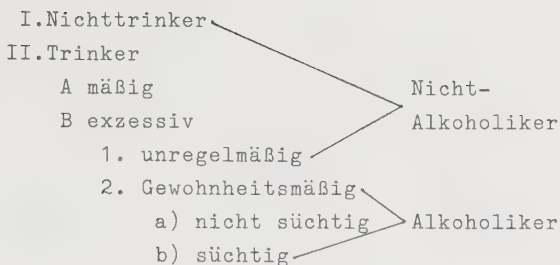
II. Alkoholsüchtige

Gamma-Typ: chronische Suchttrinker mit psychischer und physischer Abhängigkeit und dem irreversiblen Symptom des "Selbstkontrollverlustes"

Delta-Typ: wie Gamma-Alkoholiker chronische Trinker bzw. Gewohnheitstrinker mit einer physischen Abhängigkeit vom Alkohol, jedoch ohne Kontrollverlust

Epsilon-Typ: Dipsomanen oder sogenannte Quartalstrinker

ROTTER (1962) beschreibt eine Drei-Phasen-Einteilung des chronischen Alkoholismus. WIESER (1962) gibt eine Übersicht über die verschiedenen Einteilungen, darunter die Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die sich an der Einstellung des Menschen zum Genuß alkoholischer Getränke orientiert:



Die oben erwähnten sozialen Auswirkungen treten besonders bei Alkoholsucht in Erscheinung, deren Häufigkeit sich nur abschätzen läßt (FEUERLEIN 1975). 1964 teilte das "Deutsche Gesundheitsinstitut" in Köln mit, daß in der Bundesrepublik 1 % der Bevölkerung alkoholsuchtkrank sei (zit. nach RIETH 1971). Neuere Angaben verdoppeln bis verdreifachen den Prozentsatz der Suchtalkoholiker auf 2-3 % der Bevölkerung (FEUERLEIN 1981a).

Die Gesamthäufigkeit des chronischen Alkoholismus, einschließlich der Nichtsüchtigen, ist weitaus größer. Nach der von LEDERMANN (1956) benutzten und inzwischen bewährten statistischen Formel liegt die Bundesrepublik an sechster Stelle (Tabelle 1), wenn für die Definition des chronischen Alkoholismus (ohne oder mit Sucht) eine tägliche Alkoholtrinkmenge von mehr als 150 ml reinem Alkohol angenommen wird (FEUERLEIN 1975).

Die chronische Alkoholintoxikation hat zahlreiche Auswirkungen auf den menschlichen Organismus, die FILIPPINI (1971) übersichtlich zusammengefasst hat (Abbildung 1):



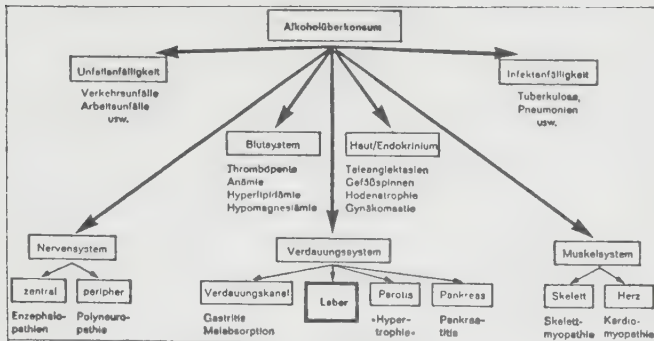
Tabelle 1

Häufigkeit des chronischen Alkoholismus in der Bevölkerung von mehr als 15 Jahren bei einem definierten täglichen Konsum von mehr als 150 ml reinem Alkohol (in Anlehnung an DE LINT und SCHMIDT, zit. nach FEUERLEIN 1975)

Land	Häufigkeit auf 100 "Erwachsene"
Frankreich	9,4
Italien	5,9
Portugal	5,6
Spanien	4,6
Österreich	4,2
<u>Bundesrepublik Deutschland, einschl. Westberlin</u>	<u>4,0</u>
Schweiz	3,9
Luxemburg	3,0
Ungarn	2,9
CSSR	2,6
Kanada	2,3
USA	2,2
Belgien	2,0
England und Wales	1,9
Dänemark	1,8
Polen	1,7
Schweden	1,5
Niederlande	1,4
Finnland	0,9
Norwegen	0,9

Abbildung 1

Organschäden durch Alkohol (aus FILIPPINI, "Leberschäden durch Alkohol" 1971)



Für die USA wurde schon 1955 angenommen, daß die Opfer, die der Alkoholismus fordert, größer sind als die von Tuberkulose, Poliomyelitis und Krebs zusammengekommen (OLDERS-HAUSEN 1964 b).

PANSE et al. (1964) berichten über die steigende Anzahl von stationären Aufnahmen chronischer Alkoholiker in den psychiatrischen Krankenhäusern : Während 1947 nur bei jeder 160. Aufnahme ein suchtabhängiger Alkoholiker betroffen war, stieg die Zahl bis 1961 kontinuierlich bis auf jede 8. Aufnahme.

Nach FEUERLEIN (1975) sind bei Alkoholikern die Leberzirrhose 9 mal, Krebserkrankungen des Magens und der oberen Verdauungswege 12 mal so häufig wie bei der Normalbevölkerung.

Trotz der großen Häufigkeit von alkoholbedingten chronischen Organschäden bestehen bisher keine einheitlichen Vorstellungen über die Toxizitätsgrenze bzw. die chronische

Dosis-Wirkungs-Relation des Alkohols.

Lediglich bei der akuten Wirkung des Alkohols auf die Funktionen des ZNS ist eine durchschnittliche Dosis-Wirkungs-Relation bekannt (z.B. als sogenannte Promille-Grenze bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit). Die akut tödliche Blutalkohol-Konzentration wird für den Menschen auf 4 Promille geschätzt (FEUERLEIN 1975).

Bei der Alkohol-Langzeit-Intoxikation wird die Bestimmung von organspezifischen Toxizitätsdosen für den Menschen stark durch die folgenden Faktoren beeinflusst: Individuelle Unterschiede der Pharmakokinetik des Alkohols, Gewöhnungseffekte, Nebenwirkungen von Begleitstoffen in alkoholischen Getränken, individuelle Unterschiede der Organempfindlichkeit.

Statistische Untersuchungen über die Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Organschäden werden dadurch erschwert, daß die Patienten immer zu niedrige Trinkmengen angeben. THALER (1962) verdoppelt bis verdreifacht die von den Patienten angegebene Trinkmenge.

PEQUIGNOT (1961) untersuchte 116 Zirrhotiker und eine gleich große Vergleichsgruppe im Hinblick auf ihren Alkoholkonsum. Er unterscheidet unter dem Aspekt der "zirrhogenen Dosis" 3 Gruppen:

1. Bereich der Unschädlichkeit: Trinkmenge unter 80 g Alkohol täglich
2. Bereich der Gefährdung: Trinkmenge 80 bis 160 g Alkohol täglich
3. Bereich der hohen Gefahr: Trinkmenge mehr als 160 g Alkohol täglich

Nur ein einziger seiner 116 Zirrhose-Patienten behauptet, weniger als 80 g (ca. 1 Liter Wein) pro Tag getrunken zu haben.

FILIPPINI (1971) stellt Angaben von Autoren zusammen, die

eine untere Alkoholdosis als Definition für den chronischen Alkoholismus verwenden. Die Grenzdosen bewegen sich zwischen 100 bis 120 g reinem Alkohol.

In Tabelle 1 wird als tägliche toxische Grenzdosis die Menge von 150 ml reinem Alkohol verwandt. Dies entspricht, unter Berücksichtigung des spezifischen Gewichts des Alkohols, 118,5 g Alkohol. Diese Menge gilt heute zumindest als Gefährdungsdosis des Alkohols für chronische Organschäden und wird daher auch als Kriterium für einen chronischen Alkoholismus benutzt (= Alkoholmißbrauch ohne oder mit Suchterscheinungen).

Wenn in der Bundesrepublik (Tabelle 1) mit einer Häufigkeit von 4 % chronischen Alkoholikern zu rechnen ist, muß über die chronische Alkohol-Morbidität auch eine Auswirkung auf die Alkohol-Mortalität zu erwarten sein.

MARTINI und BODE (1970) untersuchten diese Frage am Beispiel der Leberzirrhose. Sie berichten, daß die von der WHO gesammelten Daten aus 54 Ländern (jährlich 300.000 Todesfälle an Leberzirrhose) nur zum geringen Teil pathogenetisch auszuwerten sind. Unter Berücksichtigung der Angaben von 18 Autoren (9 aus Europa und 9 aus nichteuropäischen Ländern), welche für die Alkohol-Ätiologie der Leberzirrhose Prozentsätze zwischen 6 % (MUNZER) und 83 % (PEQUIGNOT) angeben, kommen MARTINI und BODE zu dem Schluß, "daß etwa 50 % aller Zirrhosefälle der Welt als Folge von chronischer Alkohol-Intoxikation auftreten". Da dies auch für die Bundesrepublik gelten soll, müßten in der Todesursachenstatistik von 1979 (Statistisches Jahrbuch 1981) die Hälfte der 16.876 Todesfälle an Leberzirrhose, also mindestens 8.400 Todesfälle auf chronischen Alkoholismus zurückzuführen sein. Diese Zahl würde sich vervielfachen, wenn alle anderen alkoholbedingten tödlichen chronischen Organleiden und die durch akuten Alkoholrausch bedingten Todesfälle (einschließlich der alkoholinduzierten Suicide) zu einer Todes-

ursachen-Gruppe "Akute oder chronische Alkohol-Intoxikation" zusammengefasst würden. Eine offene Deklaration von Alkohol-Todesfällen in der amtlichen Todesursachenstatistik könnte dazu beitragen, der Öffentlichkeit die bedenkliche Größenordnung und die volkswirtschaftliche Bedeutung des akuten und chronischen Alkoholmißbrauches bewußt werden zu lassen. Auf dieser Basis stellten wir uns die Frage, ob aus einem Sektionsgut Rückschlüsse auf die Art und relative Häufigkeit von Auswirkungen der chronischen Alkohol-Intoxikation zu gewinnen sind.

Bei der Durchsicht der deutschen und englischsprachigen Literatur der letzten 15 Jahre über Sektionsbefunde bei chronischen Alkoholikern konnten zwar eine Fülle von Arbeiten gesichtet werden, die sich mit einzelnen Organschäden beschäftigten, nicht aber Sektionsstatistiken mit einer Erfassung aller Organbefunde bei chronischer Alkoholintoxikation.

Lediglich die Untersuchung von ROSSEL (1969) ist mit unserer Fragestellung vergleichbar. Diese Arbeit bezieht sich aber auf ein gerichtsmedizinisches und damit selektiertes Obduktionsmaterial.

Schließlich interessierte uns die für die Todesursachenstatistik bedeutsame Frage, welche Sektionsdiagnosen bzw. welche Todesursachen zu einer Einordnung eines Todesfalles in eine neue Todesursachengruppe "Chronische Alkohol-Intoxikation" berechtigen.

B Material und Methodik

I.Fall-Kollektiv

Unsere Untersuchung umfasst 166 Sektionsfälle, für die ein chronischer Alkoholabusus (= Alkoholismus) anamnestisch sichergestellt war.

Zur Ermittlung dieser Fälle wurden aus dem Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Stadt Nürnberg 8.685 Sektionsprotokolle von Jugendlichen (ab 16. Lebensjahr) und Erwachsenen aus den 9 Sektionsjahrgängen 1966 - 1974 auf klinische Angaben über eine Alkohol-Anamnese durchgesehen.

Es wurden nur die Protokolle zur Untersuchung herangezogen, bei denen Angaben wie "chronischer Alkoholismus", "Alkoholabusus", "Alkohol-Delir", "Delirium tremens", "extremer Alkoholkonsum" oder ähnliche Hinweise auf einen Alkoholismus-Anamnese vorlagen.

Eine geringe Zahl von Sektionsprotokollen mit Angaben wie "Alkohol-Rausch", "Sturz im Alkoholrausch" wurden nur dann mitberücksichtigt, wenn sich weitere Hinweise auf chronische Trunksucht ergaben.

Angaben über die Art und Menge der alkoholischen Getränke und über die Dauer des chronischen Alkoholkonsums waren in den klinischen Sektionsanträgen so unvollständig, daß auf ihre Auswertung verzichtet werden mußte.

Diese Angaben konnten lediglich bei den Fällen mit Kardiomyopathie berücksichtigt werden, da uns von diesen Patienten die Krankenblatt-Unterlagen zur Verfügung standen.

II.Erfassung von Patientendaten

Es wurde ein einheitliches Formular für die Erfassung der für unsere Fragestellung relevanten allgemeinen Patientendaten sowie der makro- und mikroskopischen Sektionsbefunde entworfen.

Von jedem Fall wurden berücksichtigt:

Klinisch gesicherte funktionelle Diagnosen (wie Diabetes mellitus, Coma hepaticum, Delirium tremens, Polyneuropathie) sowie Angaben über Alter, Geschlecht und Körpergewicht in Relation zur Körperlänge.

Die einzelnen Daten wurden anschließend von den Formularen auf entsprechend gegliederte Sichtloch-Karteikarten (ALLFORM GMBH, Berlin, SLK A5 NUM 3) übertragen, um durch Aufeinanderlegen der Karten die Kombinationshäufigkeit von bestimmten Daten mit Sektionsbefunden ermitteln zu können (vergleiche Abschnitt III).

III. Auswertung der Sektionsdiagnosen

Soweit die histologischen Präparate vorhanden waren (Jahrgänge 1968 - 1974) wurden diese erneut begutachtet. Dabei wurde eine besondere Einteilung der histologischen Leber- und Myokardbefunde beachtet.

Die relevanten makro- und mikroskopischen Diagnosen wurden für jeden Fall in ein besonderes Formular übertragen (vergleiche Abschnitt II) und bei gehäuftem Auftreten auf entsprechend definierte Sichtlochkarten zusammengefasst. Zahlreiche Befunde mit nur geringer Häufigkeit wurden in Listen erfasst.

IV. Auswertung der Myokardbefunde

Alle histologischen Myokardschnitte wurden ohne Kenntnis eventueller klinischer Angaben über einen Alkohol-Myokardschaden nach einheitlichen Kriterien beurteilt. Fälle mit unauffälliger Myokard-Histologie oder mit koronarsklerotisch bedingten Myokardläsionen sowie mit Myo- und Endokarditis wurden nicht weiter berücksichtigt.

Die verbliebenen Fälle mit Verdacht auf alkohol-bedingte Myokardläsionen wurden genauer analysiert. Dazu wurden die

Krankengeschichten im Hinblick auf Anamnese, konsumierte Alkoholmenge, Röntgenbefund, Laborwerte, EKG und auf, in der Literatur als typisch angegebene Symptome einer Herz-Alkohol-Schädigung untersucht.

Ziel dieser Prüfung war zusätzlich, Patienten mit weiteren Ursachen einer Myokardschädigung (wie Hypertonie und Thyreotoxikose) aus der Gruppe der Fälle mit Alkohol-Kardiomyopathie zu eliminieren. Bei einer kleinen Gruppe von Patienten, für die aus technischen Gründen eine histologische Nachbefundung nicht mehr durchgeführt werden konnte, sich aber nach den klinischen Angaben im Sektionsauftrag der Verdacht auf eine Alkohol-Kardiomyopathie ergab, wurden die Krankengeschichten ebenfalls eingehend ausgewertet.

V. Ermittlung der Todesursachen

Dabei waren unterschiedliche Definitionen des Begriffes "Todesursache" zu berücksichtigen.

Häufig wird nur der pathologisch-anatomische Endzustand des Herzstillstandes irrtümlich als Todesursache bezeichnet (MIKAT 1965).

Auch die Todesart wird mit der Todesursache gleichgesetzt. Bei dem Begriff Todesart ist wiederum zu unterscheiden zwischen einer medizinischen Definition (z.B. Verblutung, äußere oder innere Erstickung, zentrale Atemlähmung, zentrale Herzlähmung, reflektorische Asystolie, akute Koronarinsuffizienz, anatomisch oder energetisch bedingte Myokardinsuffizienz, unmittelbar tödliches Trauma) und einer forensischen Definition (z.B. "natürlicher Tod" und "nicht natürlicher Tod" durch Unfall, Suicid oder strafbare Handlung).

BRAUN et al. (1972) betonen die Fragwürdigkeit der zur Zeit gebräuchlichen Mortalitätsstatistiken. Es herrsche eine "individuelle Willkür" bei der Angabe von Todesursachen.

Die stark unterschiedliche prozentuale Verteilung einiger "Todesursachen" bei 3.800 Todesfällen,bezogen auf die Angaben von 10 Leichenschauärzten,lasse erkennen,daß sich in jedem von einem Arzt untersuchten Fallgut ein individuelles,spezifisches Merkmal nachweisen läßt,so daß ein "Salmelsurium von nomenklatorischen Bevorzungen" resultiere.

FEIGL et al.(1974) unterscheiden bei der Ermittlung der Todesursachen 3 Gruppen von Todesfällen:

- a) Fälle mit unmittelbar tödlichem Verlauf eines Grundleidens (sogenannte harte Todesursachen)
- b) Fälle mit einer Kausalkette
- c) Fälle mit multifaktorieller Todesursache

Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte haben wir bei unseren 166 Alkoholismus-Todesfällen folgende Kriterien zur Ermittlung der Todesursachen benutzt:

Kategorie	Bezeichnung
I	<u>Tödliches Grundleiden</u> (= Todesursache in der Medizinalstatistik) : Chronischer Alkoholismus
II	<u>Richtungsgebende Todesursache</u> Gruppe A : Tödliches alkoholbedingtes Organleiden Gruppe B : Minderung der Infektionsresistenz oder Unfall
III	<u>Mittelbare Todesursache</u> : Folge von II
IV	<u>Unmittelbare Todesart</u> : Folge von III
V	<u>Akzessorische Todesursache</u>

Unter akzessorischer Todesursache wurde das letzte, den Tod beschleunigende oder auslösende Glied einer Krankheitskette verstanden, das nicht in einem unmittelbaren Zusammenhang mit der richtungsgebenden Todesursache (Kategorie II) zu stehen brauchte.

Ein Beispiel soll unsere Kriterien verdeutlichen:

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| I Tödliches Grundleiden: | Chron. Alkoholintoxikation |
| II Richtungsgebende Todesursache: | Alkoholbedingte Leberzirrhose |
| III Mittelbare Todesursache: | Ösophagusvarizen |
| IV Unmittelbare Todesart: | Blutungsschock |
| V Akzessorische Todesursache: | Bronchopneumonie |

VI. Literatur-Erfassung

Bei der Literatursuche wurden die Ausgaben des "Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information" in Köln ausgewertet. Der "Index Medicus" der letzten zehn Jahre wurde unter dem Stichwort "Alkoholismus" und anderer Hinweise durchgesehen (z.B. alkoholische Zirrhose, -Enzephalopathie, -Polyneuropathie, -Kardiomyopathie). Zusätzlich wurde nach Arbeiten unter dem Hinweis eines Eigennamens wie Beri-Beri, WERNICKE-Enzephalopathie u.a. gesucht. Die Promotionsarbeiten in der Bundesrepublik Deutschland aus den Jahren 1960 bis 1978 wurden nach ihren Titeln und unter Stichwortverzeichnissen auf Arbeiten über Alkoholschäden berücksichtigt. Bei der übergroßen Anzahl von Veröffentlichungen über das Alkoholproblem konnten im Literaturverzeichnis nur Arbeiten aufgeführt werden, die für unsere Fragestellung von Bedeutung sind. Im übrigen ist auf die Bibliographie in der Monographie von FEUERLEIN (1975) zu verweisen (422 Literaturstellen).

C Ergebnisse

I. Allgemeine Daten

1. Häufigkeit der Sterbefälle durch chronischen Alkoholismus im Obduktionsgut

Unter 8.685 sog. Erwachsenen-Sektionen aus den Jahren 1966 bis 1974 fanden wir 222 Fälle, bei denen die klinischen Angaben zur Sektion den Hinweis auf einen chronischen Alkoholabusus enthielten. Dies entspricht einer durchschnittlichen Häufigkeit von 2,5 % bei den Erwachsenensektionen. 56 von den 222 Fällen mußten aus methodischen Gründen bei unserer Analyse unberücksichtigt bleiben, da der Tod an Alkoholismus-unabhängigen Grundleiden bzw. im akuten Alkoholrausch erfolgt war.

Aus Tabelle 2 geht die Verteilung der ausgewerteten 166 Fälle auf die neun Jahrgänge hervor.

Tabelle 2

Alkoholikerhäufigkeit im eigenen Obduktionsgut

JAHR- GANG	ZAHL DER ERWACHSENEN	CHRON. ALKOHOLIKER	
		ABSOLUT	IN %
1966	1138	16	1,4
1967	1108	8	0,7
1968	1150	16	1,4
1969	958	22	2,3
1970	924	7	0,75
1971	1018	19	1,9
1972	883	20	2,3
1973	889	30	3,4
1974	617	28	4,5
	8685	166	1,9

Bei der Wertung des unterschiedlichen prozentualen Anteiles der "Alkoholikerfälle" im jährlichen Obduktionsgut sind zunächst Einflüsse der Selektion zu berücksichtigen. In den Jahren 1966 - 1970 war es mehr oder minder vom Zufall abhängig, ob der Stationsarzt auf dem Sektionsantrag die Angabe "chronischer Alkoholismus" vermerkte oder nicht. Etwa vom Jahre 1971 ab wurden die Stationsärzte bei der Demonstration von Fällen mit Alkoholismus-verdächtigen Befunden durch die Obduzenten über eine Alkoholismus-Anamnese befragt. Eine Selektion von Alkoholikerfällen für die Durchführung der Obduktion erfolgte nicht.

Auf dieser Basis darf geschlossen werden, daß der prozentuale Anstieg von 1,9 % im Jahre 1971 auf 4,5 % der Erwachsenen-Sektionen im Jahre 1974 einer echten Zunahme der Alkoholiker-Sterbefälle im Klinikum der Stadt Nürnberg entspricht.

Darauf deutet auch die Zunahme der Alkoholismus-Sektionsfälle in den Jahren 1975 (7,4 %) und 1976 (7,6 %) hin.

2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Unter den 166 Sektionsfällen finden sich 141 Männer (85 %) und 25 Frauen (15 %). Es besteht somit eine Androtropie von 6 : 1.

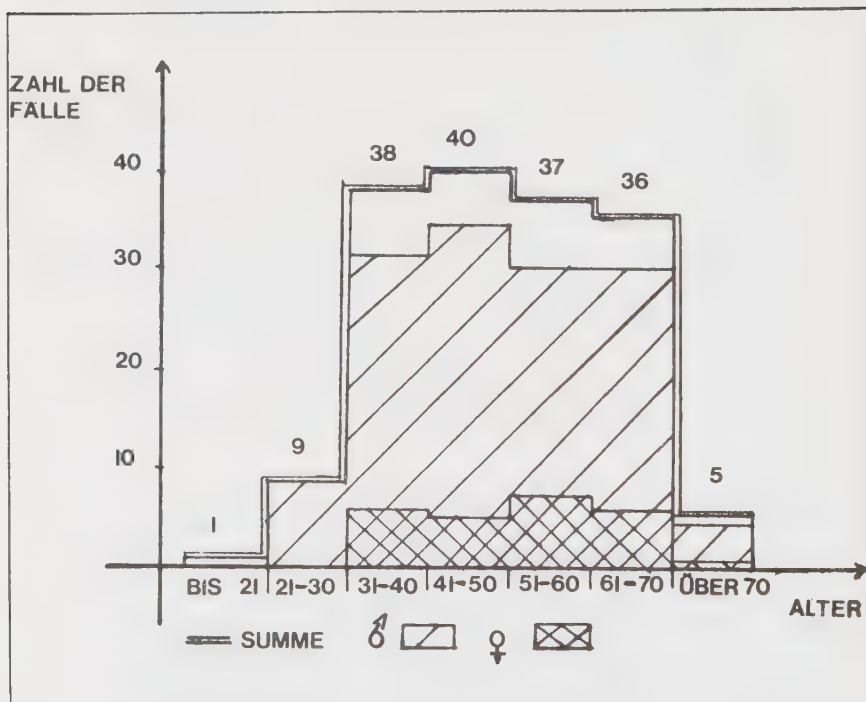
Das Durchschnitts-Sterbealter aller Fälle beträgt 50,4 Jahre. Das mittlere Sterbealter der Männer differiert mit 50,2 kaum von dem der Frauen mit 51,5 Jahren.

Die Verteilung der Todesfälle auf die einzelnen Altersgruppen ist in Abbildung 2 wiedergegeben. 88 Patienten (= 53 %) sind vor dem 50. Lebensjahr verstorben, davon 48 (= 29 %) zwischen dem 19. und 40. Lebensjahr. Nur 5 Patienten (= 3 %) wurden älter als 70 Jahre.

Auffallend ist, daß sich die Todesfälle nach dem 30. Lebensjahr bis zum 70. Lebensjahr gleichmäßig auf alle Dekaden verteilen.

Abbildung 2

Alters- und Geschlechtsverteilung von 166 Alkoholiker-
Fällen



3. Ernährungszustand

Den im Zusammenhang des Überkonsums von Alkohol häufig auftretenden veränderten Ernährungsgewohnheiten kommt bei der Beurteilung und Wertung einzelner Organschäden eine zentrale Bedeutung zu.

Aus diesem Grund haben wir den Ernährungszustand der Fälle berücksichtigt:

Bei 61 Fällen wurden im Protokoll entsprechende Angaben vermerkt. In drei Fällen fehlten Angaben über Körperlänge und Gewicht. Bei 102 Fällen berechneten wir das Normgewicht nach der BROCA'schen Formel:

$$\text{Normgewicht} = \text{Körperlänge in cm} - 100$$

Dabei wurden scheinbare Übergewichte bzw. Normgewichte bei Sektionsfällen mit ausgedehntem Aszites (bis zu 12 Litern) berücksichtigt. Da die BROCA'sche Formel im Vergleich zu Gewichtstabellen, die Geschlecht, Körperbau und Größe berücksichtigen, relativ hohe Werte als Norm angibt, wurden zur Bestimmung einer Mangelernährung noch 10 % des Patientengewichtes nach unten als ausreichender Ernährungszustand betrachtet. Die rechnerischen Übergewichte lagen bis auf 12 extrem adipöse Patienten nur zwischen 2 und 6 kg oberhalb der BROCA'schen Formel. Sie wurden deshalb dem Normgewicht zugeordnet.

Die Tabelle 3 läßt erkennen, daß etwa die Hälfte der Fälle kein Normgewicht hat.

Bei circa einem Drittel der Alkoholiker bestehen Zeichen der Mangelernährung bis zur extremen Kachexie.

Tabelle 3

Ernährungszustand bei 166 Alkoholikerfällen

ERNÄHRUNGSZUSTAND	ZAHL	%
UNTERGEWICHT BIS KACHEXIE	55	33
ADIPOSITAS	28	17
NORMGEWICHT	80	48
KEINE ANGABEN	3	2
SUMME	166	100

II. Alkoholbedingte Organschäden

1. Alkoholschaden der Leber und seine Korrelationen

Der Alkoholschaden der Leber kann sich in funktionellen Störungen und klinisch-chemischen Veränderungen äußern. Im Rahmen dieser Arbeit interessieren nur die morphologisch faßbaren Leberreaktionen.

1.1. Morphologische alkoholbedingte Reaktionen der Leber

Mit Hilfe der Feinnadel-Leberbiopsie konnten licht- und elektronenmikroskopisch sowie histochemisch zahlreiche alkohol-toxisch bedingte Reaktionen der Leber aufgedeckt werden (Tabelle 4), welche sich in unterschiedlicher Weise kombinieren können.

Tabelle 4

Alkoholbedingte morphologische Leberreaktionen

1. Leberzellreaktionen:

- Körnige Eiweißspeicherung
- Eisenspeicherung
- Riesenmitochondrien
- Mallory-Körperchen (= alkoholisches Hyalin)
- Koagulationsnekrose (= Councilman-Körperchen)
- Lytische Nekrose
- Lobuläre Cholestase

2. Sternzellenreaktionen:

Speicherung von Eisen und/oder Ceroid

3. Reaktionen des Interstitiums:

- Portale Fibrose
- Peripher-intralobuläre Fibrose
- Zentrale intralobuläre Fibrose
- Pseudoläppchenbildung (Zirrhose)
- Entzündliche Reaktion
- Cholangiolen-Proliferation

Von den zahlreichen Reaktionen der Leberepithelien läßt sich die bereits in Frühstadien auftretende körnige Eiweiß-

speicherung in den Sektions-Schnittpräparaten nur darstellen, wenn die postmortalen autolytischen Parenchymveränderungen sich in Grenzen halten (Abb.3a).

Charakteristisch ist die Anordnung der körnigen Eiweißspeicherung am apikalen Pol der Epithelien um die intralobulären Gallekapillaren. Bei fortgeschrittener Autolyse manifestiert sich die Eiweißspeicherung als diffuse körnige Basophilie der Epithelien (Abb.3b und 3c).

Stets nachweisbar ist die Leberzellverfettung, die Eisenspeicherung und die intralobuläre Cholestase (Abb.3c). Mallory-Körperchen und Riesenmitochondrien konnten wir in den Sektionsschnitten nicht nachweisen; offenbar gehen diese Zellstrukturen postmortal schnell zugrunde.

Den Grad der Verfettung haben wir in folgender Weise beurteilt:

Verfettungs-Typ I : Typische Fettvakuolen in bis zu 25%
(geringgradig) der Epithelien

Verfettungs-Typ II : Vakuolen in 25-50 % der Epithelien
(mäßiggradig)

Verfettungs-Typ III : Vakuolen in mehr als 50 % der Epithelien
(Fettleber)

Einzelzell- und Gruppennekrosen des Parenchyms lassen sich an den Sektionsschnitten nicht immer eindeutig gegen autolytische Leberzellveränderungen abgrenzen. Unsere Angaben über Epithelnekrosen erfolgen daher nur mit diesem Vorbehalt.

Die Reaktionen des Interstitiums lassen sich auch dann noch ausreichend beurteilen, wenn das Leberparenchym bereits fortgeschrittene Autolyse zeigt.

Bei der Bindegewebsreaktion unterscheiden wir die folgenden Haupt-Typen:

Fibrose-Typ I : Verbreiterung der periportaln Felder
(geringgradig) durch zipfelige Bindegewebsvermehrung
in Richtung benachbarter periportaln
Felder, wobei ein Abstand bis zu 50 %

der Wegstrecke zwischen benachbarten Feldern noch durch Leberparenchym eingenommen wird (Abb. 4 a)

Fibrose-Typ II : Die zipfelige Ausziehung der portalen Felder ist soweit fortgeschritten, daß die Spitzen dieser Bindegewebsausläufer fast oder vollständig miteinander kommunizieren (Abb. 4 b und 4 c)

Fibrose-Typ III : Das portale Bindegewebe strahlt in Richtung der Zentralvenen in die Läppchen ein und hat zur deutlichen Pseudolobulusbildung geführt (Abb. 5 b) Von einer Fettzirrhose sprechen wir, wenn gleichzeitig das Parenchym eine mehr oder weniger deutliche Verfettung zeigt (Abb. 5 a)

Der Grad der entzündlichen Infiltration und der Cholangiolen-Proliferation wechselt von Fall zu Fall beträchtlich. Bei einigen Fällen ist die Wucherung der Cholangiolen besonders ausgeprägt (Abb. 5 c).

Die Häufigkeit der an Sektions-Schnittpräparaten feststellbaren alkohol-toxischen Leberreaktionen ist in Tabelle 5 wiedergegeben.

Tabelle 5

Häufigkeit von morphologischen Alkoholschäden der Leber

ART DES SCHADENS	ABSOLUTE ZAHL	IN % VON N = 166
KEIN SCHADEN	7	4,2
VERFETTUNG TYP I - III	42	25,3
TYP I	14	(18,1)
TYP II	16	
TYP III (FETTLER)	12	(7,2)
VERFETTUNG MIT FIBROSE I	20	12,1
VERFETTUNG MIT FIBROSE II	10	6,0
FETTZIRRHOSE	83	50,0
ZIRRHOSE (OHNE VERFETTUNG)	4	2,4
	166	100,0

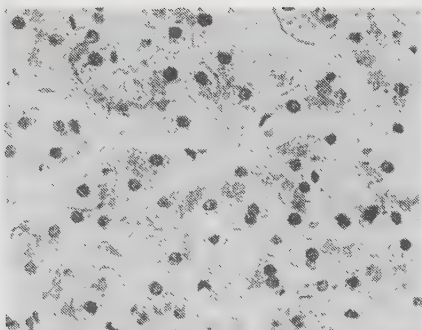


Abbildung 3 a

Basophile körnige Eiweißspeicherung im apikalen Abschnitt der Leberepithelien (HE-Färbung; 400-fache Vergrößerung)

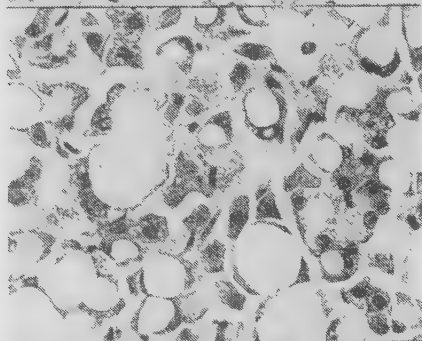


Abbildung 3 b

Basophilie und Verfettung sowie fragilitische Einzelzellnekrosen des Epithels (HE-Färbung; 400-fache Vergrößerung)

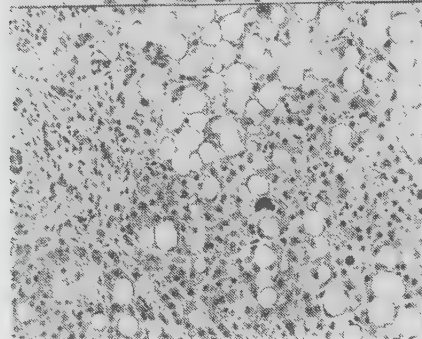


Abbildung 3 c

Basophilie und Verfettung des Epithels; intra-lobuläre Cholestase (Bildmitte); portale Fibrose und Cholangiolenwucherung (links oben) (HE-Färbung; 165-fache Vergrößerung)

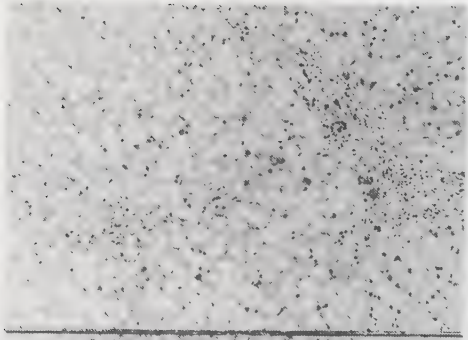


Abbildung 4 a

Fettleber mit portaler
Fibrose vom Typ I

(HE-Färbung; 100-fache
Vergrößerung)

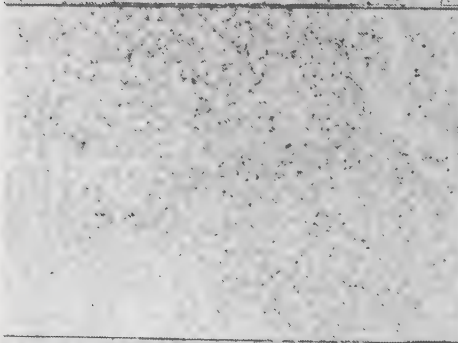


Abbildung 4 b

Fettleber mit portaler
Fibrose vom Typ II

(HE-Färbung; 65-fache
Vergrößerung)

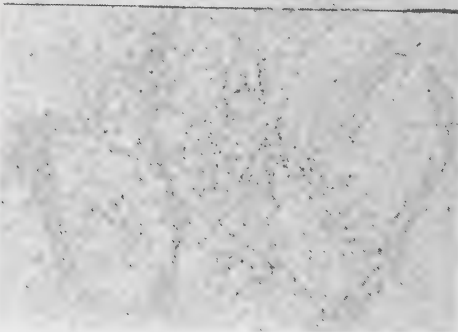


Abbildung 4 c

Fettleber mit portaler
Fibrose vom fortge-
schrittenem Typ II

(beginnende Zirrhose)
(HE-Färbung; 40-fache
Vergrößerung)

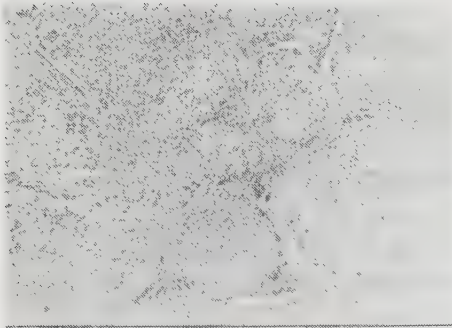


Abbildung 5 a

Typische Fettzirrhose
(HE-Färbung; 40-fache
Vergrößerung)

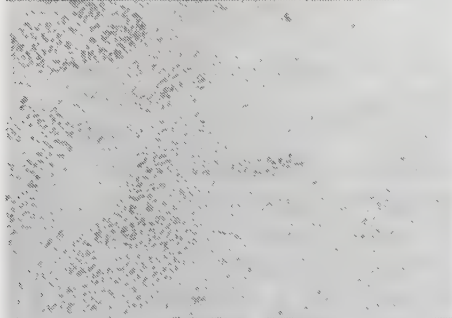


Abbildung 5 b

Fortgeschrittene
Zirrhose ohne Epithel-
verfettung (Entfettung
durch Alkoholkarenz?)
(HE-Färbung; 40-fache
Vergrößerung)

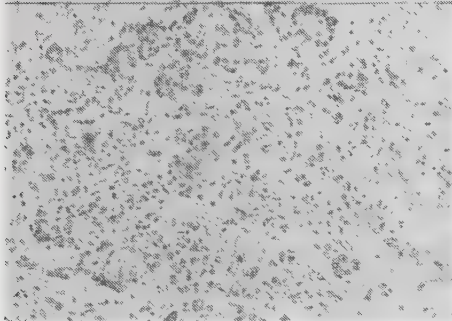


Abbildung 5 c

Beträchtliche Cholangi-
olenproliferation im
portalen Gewebe
(HE-Färbung; 165-fache
Vergrößerung)

Wenn man bereits den Fibrose-Typ I als Vorstadium der Leberzirrhose ansieht, finden wir in unserem Material 117 Fälle (= 70,5 %) mit einem beginnenden oder fortgeschrittenen Umbau der Leberstruktur. Nimmt man die Fälle von Parenchymverfettung ohne Fibrose hinzu, so zeigen insgesamt 159 Fälle (= 95,8 %) alkoholische Leberschäden.

Anhang: Zusätzliche histologische Leberbefunde

Bei einer größeren Zahl unserer Sektionsfälle stellten wir Leberbefunde fest, bei denen ein pathogenetischer Zusammenhang mit den alkohol-bedingten Leberschäden nicht vorhanden oder zweifelhaft ist.

- a) Bei 6 Patienten waren chronisch entzündliche Infiltrate mit einer Gallengangsvermehrung im periportal Gewebe der einzige pathologische Leberbefund, der im Sinne einer chronischen Cholangiolitis gewertet wurde. Bei einem weiteren Fall ergab sich das morphologische Bild der chronisch-aggressiven Hepatitis (ohne Parenchymverfettung). Eine nekrotisierend-eitrige Cholangiolo-Hepatitis war bei einem Patienten mit Fettzirrhose die mittelbare Todesursache.
- b) Drei Patienten mit Fettleber bzw. Fettzirrhose zeigten submiliare Streutuberkel in der Leber bei Lungentuberkulose.
- c) Bei einem Fall bestand neben einer Fettzirrhose je ein benignes Leberzell-Adenom in beiden Leberlappen.
- d) Bei 37 Fällen fanden sich Einzelzell- und Gruppennekrosen des Leberparenchyms in Verbindung mit Fettzirrhose (22 Fälle), Fettleber (8 Fälle), Verfettung I. und II. Grades (7 Fälle), z.T. mit periportal Fibrose. Gemeinsam ist diesen Fällen die Parenchymverfettung. Hinzu kommt, daß die Todesursachen bei diesen 37 Fällen geeignet waren, das Auftreten von agonalen Leberzellnekrosen auszulösen (Tabelle 6).

Tabelle 6

Todesursachen bei 37 Fällen mit Einzelzell-und Gruppen-
nekrosen des Leberparenchyms

TODESURSACHEN	ZAHL
INFEKTIONEN (8 DAVON LUNGE)	11
ÖSOPHAGUSVARIZEN-BLUTUNG	10
ALKOHOL-KARDIOMYOPATHIE	7
PANKREASNEKROSE	5
UNFALL-SCHOCK	2
BLUTUNG BEI GERINNUNGSSTÖRUNG	1
UNGEKLÄRT	1
	37

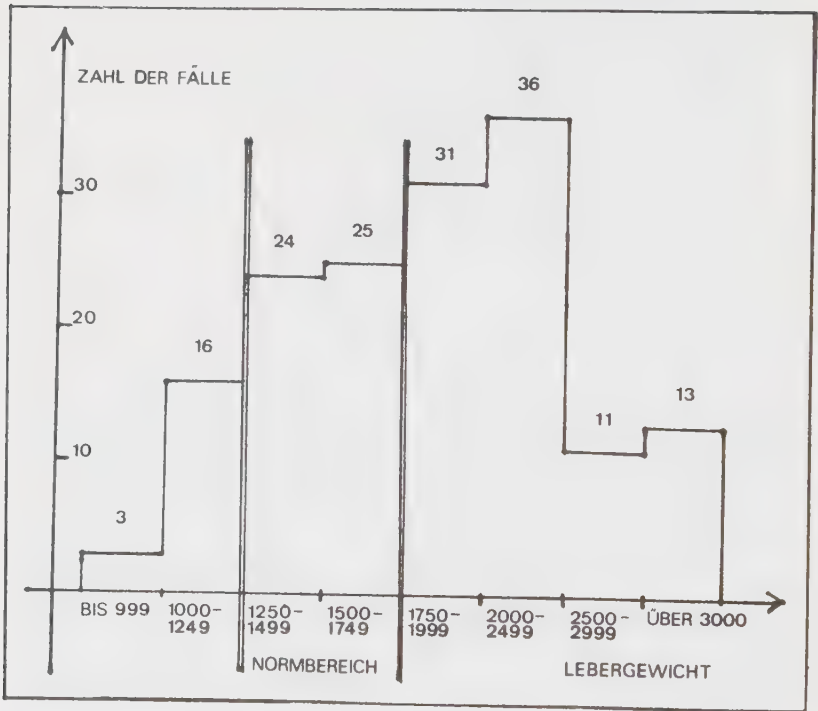
1.2.Das Lebergewicht bei chronischem Alkoholismus

Nach ROESSLE und ROULET (1932) beträgt das normale Lebergewicht des Erwachsenen zwischen 1.400 g (Frauen) und 1.600 g (Männer).

In unserem Sektionskollektiv fanden wir 159 Fälle mit Angabe des Lebergewichtes.Das Durchschnitts-Lebergewicht liegt mit ca. 2.000 g um ein Drittel über der Norm. Wenn wir ein Lebergewicht zwischen 1.250 und 1.750 g als "Schwankungsbreite der Norm" definieren,ergibt die Aufteilung der Fälle in Abbildung 6,daß nur 49 Fälle (30,8 %) zum "Normbereich" gehören.19 Fälle zeigen ein unternormales Lebergewicht,bei 91 Sektionsfällen (57,2 %) liegt das Lebergewicht über der Norm und entspricht damit einer Hepatomegalie.13 Fälle (8,2 %) erreichen Werte über 3.000 g mit dem Höchstwert von 4.100 g.

Abbildung 6

Lebergewicht bei 159 Alkoholismus-Sektionsfällen



Wegen eines möglichen Zusammenhanges zwischen dem Ernährungszustand, dem Lebergewicht und einer Zirrhose wurden 92 Fälle genauer überprüft, davon 50 Fälle mit einer Leberzirrhose.

Aus dem in Tabelle 7 niedergelegten Ergebnis läßt sich eine einfache Korrelation zwischen Lebergewicht und Zirrhose-Frequenz nicht ableiten, da sowohl in der Gruppe mit niedrigem Lebergewicht als auch in der Gruppe mit einem hohen Lebergewicht der Prozentsatz der Zirrhosen höher ist als

bei der Gruppe mit dem angenommenen "Normbereich" des Gewichtes.

Tabelle 7

Korrelationen von Lebergewicht, Leberzirrhose und Ernährungszustand

LEBER GEWICHT	PATIENTEN ZAHL	DAVON ZIRRHOSE	ERNÄHRUNGSZUSTAND		
			ADIPOSITAS	NORMAL	KACHEXIE
UNTER 1250	19	12	—	5	7
1250 — 1750	49	20	3	9	8
ÜBER 2500	24	18	9	9	—
	92	50	12	23	15

Wie zu erwarten zeigte sich eine Relation zwischen den Extremwerten des Lebergewichtes und des allgemeinen Ernährungszustandes. Bei einem Lebergewicht unter 1.250 g bestand keine Adipositas, bei einem Lebergewicht über 2.500 g keine Kachexie.

Auch hinsichtlich einer möglichen Koinzidenz von Ernährungszustand und Leberzirrhose ergab sich kein sicheres Ergebnis. Von den 50 Zirrhose-Patienten waren 12 adipös, 15 unterernährt und 23 von normalem Ernährungszustand. Die Nachprüfung des Ernährungszustandes aller Zirrhose-Fälle erbrachte im Prinzip kein anderes Ergebnis: Von den 87 Zirrhose-Patienten waren 43 normal-, 18 über- und 26 unterernährt. Diese Zahlen spiegeln bis auf geringe Prozent-Unterschiede den Ernährungszustand unseres Gesamtklientels wieder.

1.3. Komplikationen bzw. Folgen des Alkoholschadens der Leber

- a) Bei 4 Fällen mit fortgeschrittener Leberzirrhose hatte sich ein primäres Leberkarzinom entwickelt. Bezogen auf 87 Fälle von Leberzirrhose entspricht dies einer Häufigkeit von 4,6 %.
- b) 12 Fälle zeigten ausgedehnte Läppchennekrosen der Leber im Sinne der tödlichen sog. akuten Leberdystrophie (vergl. Tab.9 auf S.30)
- c) Bei 40 Fällen bestand ein generalisierter Ikterus, 39 mal verbunden mit einem schweren Leberparenchymschaden: Bei 35 Fällen lag eine Leberzirrhose vor, bei den restlichen 4 Sektionsfällen eine Fettleber mit fibrotischem Umbau des Grades I und II. Bei einem Fall war der Ikterus auf eine Abflußbehinderung im Papillenbereich bei tödlicher Pankreasnekrose zurückzuführen. Die Leber zeigte nur den Befund der Fettleber ohne Nekrosen und Umbauvorgänge. Außerdem wurde - ohne generalisierten Ikterus - histologisch eine Cholestase der Leber bei weiteren 28 Fällen festgestellt: 19 mal bei einer Zirrhose, 5 mal bei einer Fettleber mit oder ohne fibrotische Veränderungen, 3 mal bei einer Verfettung I. und II. Grades sowie bei einem Fall mit "Parenchymschaden".
- d) Ösophagusvarizen fanden sich bei 39 Fällen (= 44,8 % der 87 Zirrhosefälle) in unterschiedlicher Ausprägung und Ausdehnung.
- e) Ein Aszites lag bei 46 Patienten vor. Das Volumen reichte von nur 150 ml bis 12 Liter. Der Mittelwert des Aszites-Volumens für die 46 Fälle liegt bei 2.400 ml (bei zwei Patienten war allerdings keine Volumenangabe möglich, da vor dem Exitus eine Aszites-Punktion durchgeführt worden war).
- Anders als bei den Ösophagusvarizen war nur in 41 Fällen eine Zirrhose alleinige Ursache des Aszites, in den rest-

lichen 5 Fällen zeigten 4 eine Leberverfettung bis zur Fettleber. Als Ursache des Aszites kommt bei 3 Fällen eine kardiale Insuffizienz, bei 2 Fällen eine akute Pankreasnekrose bzw. eine Urämie bei chronischer Pyelonephritis in Betracht.

1.4. Kombinationshäufigkeit von Leberzirrhose-Folgen

Bei je 28 Patienten war ein Aszites kombiniert mit einem Ikterus oder mit Ösophagusvarizen (Tabelle 8).

Tabelle 8

Kombinationshäufigkeit von Leberzirrhose-Folgen

ART DER LEBERZIRRHOSE - FOLGEN	FÄLLE	VARIZEN UND ASCITES	ASCITES UND IKTERUS	VARIZEN UND IKTERUS	VARIZEN UND ASCITES UND IKTERUS
ÖSOPHAGUSVARIZEN	39	28	28	23	20
ASZITES	46				
IKTERUS	40				

Bei 23 Patienten lagen Ikterus und Varizen zusammen vor. In 20 Fällen mit einer voll ausgebildeten Fettzirrhose fielen Ösophagusvarizen, Aszites und ein Hautikterus zusammen. Diese Zahl entspricht 23 % der 87 Fälle mit Leberzirrhose.

1.5. Der Alkoholschaden der Leber als richtungsgebende Todesursache

Von den 166 Patienten des Sektionsgutes verstarben 47

(= 28,3 %) an den Folgen der alkoholinduzierten Leberschädigung. Bei 41 von diesen 47 Sektionsfällen war eine Fettzirrhose die richtungsgebende Todesursache, bei 3 Fällen eine Zirrhose ohne Zeichen der Verfettung, bei weiteren 3 Fällen eine Fettleber mit einer Fibrose I. Grades. Ein weiterer Fall mit dem Leberbefund der Fettzirrhose wird hier nicht aufgeführt, da der Alkoholschaden der Leber als richtungsgebende Todesursache fraglich schien. Es ist der auf Seite 24 genannte Fall, der an einer eitrig-nekrotisierenden Cholangiol-Hepatitis verstarb.

Die mittelbaren Todesursachen sind aus Tabelle 9 zu ersehen:

Tabelle 9

Mittelbare Todesursache bei alkoholbedingtem Leberschaden
(= richtungsgebende Todesursache)

TODESURSACHE	ZAHL	PROZENT
ÖSOPHAGUSVARIZEN	22	47
DYSTROPHIE	12	44
LEBERINSUFFIZIENZ	9	
BLUTGERINNUNGSSTÖRUNG	2	
LEBERKARZINOM	1	
KACHEXIE	1	
SUMME	47	100

47 % der Fälle verstarben am Blutverlust (= unmittelbare Todesart) bei Ösophagusvarizen (= mittelbare Todesursache).

Bei 44 % war eine akute Leberinsuffizienz (ohne oder mit einer morphologischen "Dystrophie") die mittelbare Todesursache.

An einer Zirrhose-bedingten Blutgerinnungsstörung verstarben zwei Patienten unmittelbar:

Der tödlichen Magenblutung eines Falles entsprach pathologisch-anatomisch nur eine Magenerosion. Die Hirnblutung des zweiten Patienten lag im Bereich des rechten Thalamus mit Einbruch in das Hinterhorn des rechten Seitenventrikels. Es konnten Trauma, Hypertonie und Knochenmarkserkrankung ausgeschlossen werden.

Bezogen auf die Zahl der Leberzirrhosen war bei 87 Sektionsfällen (Tabelle 5, Seite 20) damit zu rechnen, daß die Leberzirrhose auch als richtungsgebende Todesursache fungieren würde. Dies war aber nur bei 45 Fällen festzustellen (= 51,7 % der Leberzirrhotiker). Mit anderen Worten: 48,3% oder beinahe die Hälfte der Fälle mit alkoholbedingter Leberzirrhose sterben nicht an den Folgen des Leberleidens sondern an anderen Todesursachen (vergleiche den Abschnitt "Zusammengefasste Darstellung der Todesursachen" auf Seite 62).

1.6. Korrelationen zwischen der klinischen Diagnose "Leberkoma" und dem Sektionsbefund

Bei 34 Fällen war klinisch ein "Leberkoma" diagnostiziert worden (= 20,5%). Dafür ergab sich bei der Sektion nur 16 mal ein entsprechendes morphologisches Substrat an der Leber (= 47% der Fälle mit "Leberkoma"). Bei neun weiteren Fällen hatte offenbar eine Ösophagusvarizenblutung die latente Leberinsuffizienz zum Leberkoma manifestiert. Bei den restlichen neun Fällen (= 26,5%) wurde das Leberkoma klinisch nur vorgetäuscht durch eine anderweitig bedingte Hirnfunktionsstörung: 5 schwere Infektionsfälle (eitrige Sinusitis; Lungengangrän; Lungen-Tuberkulose; Broncho- und Lobärpneumonie), 2 Fälle mit Pankreasnekrose, 1 Fall mit WERNICKE-Enzephalopathie, 1 Fall mit ungeklärter Todesursache (Verdacht auf Herz-Alkoholschaden).

1.7. Alters- und Geschlechtsverteilung der Sektionsfälle mit alkoholbedingten Leberzirrhosen

Die Altersverteilung der Zirrhosefälle im Vergleich zur Altersverteilung unseres Sektionskollektivs geht aus Tabelle 10 hervor.

Tabelle 10

Altersverteilung der alkoholbedingten Leberzirrhosen

ALTER	ZAHL DER SEKTIONEN	ANTEIL DER ZIRRHOSEN
UNTER 20	1	
21-30	9	4
31-40	38	21
41-50	40	19
51-60	37	21
61-70	36	20
ÜBER 70	5	2
SUMME	166	87

Überraschenderweise ist der prozentuale Anteil der Zirrhosefälle an den Alkoholismus-Sektionsfällen in der 2. bis 4. Lebensdekade (25 Zirrhosefälle unter 48 Sektionsfällen = 52,1 %) etwa gleich hoch (52%) wie in der 5. bis 8. Lebensdekade (62 Zirrhosefälle unter 118 Sektionsfällen = 52,5 %).

4 Zirrhosefälle fanden sich bereits in der Gruppe der 21-30jährigen Männer.

Geschlechtsverteilung

Unter den 141 männlichen Sektionsfällen fanden sich 72 Zirrhoser (= 51,1%). Für die 25 weiblichen Fälle ergibt der Anteil von 15 Zirrhosefällen einen Prozentsatz

von 60 %.Bei der geringen Zahl der weiblichen Alkoholismus-Sektionsfälle ist aber eine gesicherte statistische Aussage nicht möglich.

2.Alkoholschaden des Pankreas und seine Korrelationen

2.1.Morphologische Befunde

Von den ausgewerteten 166 Sektionsfällen zeigten 53 Fälle (= 32%) auffällige makro- bzw. mikroskopische Befunde (Tabelle 11).

Tabelle 11

Morphologischer Alkoholschaden des Pankreas

PANKREAS-SCHADEN	ZAHL
<u>PANKREASATROPHIE</u>	26
MIT FIBROSE	19
MIT LIPOMATOSE	7
<u>PANKREASNEKROSE</u>	24
AKUT-DIFFUS	17
DAVON MIT PSEUDOCYSTE (3)	
ALT	4
DAVON MIT PSEUDOCYSTE (1)	
CHRONISCH-REZIDIVIEREND	3
<u>EITRIGE PANKREATITIS</u>	3
DIFFUS-ABSZEDIEREND	2
DIFFUS-GERINGGRADIG	1
SUMME	53

Diese bestanden bei 26 Fällen in Pankreasatrophie mit Fibrose oder Lipomatose,während 27 Fälle schwerwiegende Befunde boten (Nekrose oder eitrige Pankreatitis),die zum Teil mit Atrophie kombiniert waren.

Das Auftreten einer eitrigen Pankreatitis ist ungewöhnlich und steht im Zusammenhang mit einer Minderung der Infektionsresistenz (vergleiche Abschnitt III).

Das spezifische Bild der "chronisch kalzifizierenden Pankreatitis" (SARLES 1972) war bei den histologisch untersuchten Fällen nicht nachweisbar.

2.2.Korrelationen des Pankreasschadens

In keinem der 17 Sektionsfälle mit akuter Pankreasnekrose ergab sich ein Anhalt für einen anatomischen Verschuß der Papille oder des Ductus Wirsungianus. Nur bei einem Fall mündete der Ductus pancreaticus in den Ductus chole-
dochus.

Von den 17 Fällen mit akuter Pankreasnekrose zeigten 11 Patienten eine Kombination mit Alkoholschäden der Leber (5 mal Zirrhose, 6 mal Verfettung I. bis III. Grades), 3 mal kombiniert mit einem Befund nach alter BILLROTH-II-Magenresektion, 5 mal kombiniert mit frischen Magenerosionen oder Magenulkus.

Ein Diabetes mellitus war klinisch bei 17 (= 10%) von den 166 Sektionsfällen diagnostiziert worden. Dabei ergaben sich die folgenden Korrelationen:

Diabetes + akute Pankreasnekrose	4
+ Pankreasfibrose	1
+ Leberzirrhose	10
	15

Daraus kann geschlossen werden, daß Pankreasnekrose und Leberzirrhose die klinische Manifestation des Diabetes mellitus begünstigen.

2.3. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnitts-Sterbealter der 17 Fälle mit akuter Pankreasnekrose beträgt 43,7 Jahre und liegt um 7 Jahre niedriger als beim Gesamtkollektiv (50,4 Jahre).

Unter den 17 Nekrose-Fällen befand sich nur eine Frau.

2.4. Pankreasschaden als richtungsgebende Todesursache

Bei 18 Sektionsfällen war der akute Pankreasschaden die richtungsgebende Todesursache.

16 mal war die mittelbare Todesursache eine akute Pankreasnekrose, 2 mal eine abszedierende Pankreatitis. Bei einem weiteren Sektionsfall mit akuter Pankreasnekrose geringerer Ausdehnung fungierte als richtungsgebende Todesursache eine Leberzirrhose mit Ösophagusvarizen (mittelbare Todesursache) und Verblutung (unmittelbare Todesart).

Die 18 Fälle mit ausschließlich aus dem Pankreasschaden bedingtem Tod entsprechen 10,8 % des Gesamtkollektivs.

3. Alkoholschaden am Magen-Darm-Trakt

3.1. Morphologische Befunde am Ösophagus

Auf die Häufigkeit von Ösophagusvarizen (39 Fälle = 23,5 % des Gesamtkollektivs) wurde bereits im Abschnitt 1.3. (Seite 28) hingewiesen. Bei weiteren 13 Fällen ergaben sich zusätzliche Befunde (10 mal Ulcus oder Erosion, 2 mal Ösophagitis, 1 mal Stenose), die aber nicht primär alkoholbedingt sind, sondern in Zusammenhang mit therapeutischen Maßnahmen (Sondenbehandlung) stehen.

3.2. Morphologische Befunde am Magen

Die exakte Diagnose einer Gastritis ist infolge postmortalen Veränderungen nicht möglich. Bei 18 Fällen ergab sich aber makroskopisch eine auffällige Verdickung der Magenschleimhaut, so daß auf das Bestehen einer chronisch-hypertrophen Gastritis geschlossen werden konnte. Dieser Befund bleibt aber unberücksichtigt.

Im übrigen ergaben sich die folgenden eindeutigen Magenbefunde:

Resektionsmagen	19 Fälle
Magenulcera	8 Fälle
Ulcusnarben	5 Fälle
Erosionen	19 Fälle

51 Fälle

Bei drei Patienten, die unter der Zahl der Resektionsfälle erscheinen, lagen Magenulcera vor (1 mal ein Stumpf-Ulcus, 1 mal eine Ulcus-Blutung mit nachfolgender Magenresektion nach BILLROTH II, 1 mal ein B-II-Magen mit Stumpf-Ulcus-Blutung und Gastrotomie).

Die Häufigkeit der makroskopischen Magenbefunde im Gesamtkollektiv beträgt 30,7 % ,für die gravierensten Befunde (Resektion und/oder Ulcus) 16,2 % ,für die Magenresektionen (in 90 % der Fälle nach BILLROTH II) 11,4 % .

3.3. Morphologische Befunde am Darm

Am Duodenum zeigten je 4 Patienten Erosionen, Ulcus oder Ulcus-Narben, davon 1 mal kombiniert mit Magenerosionen. Bei zwei Sektionsfällen fanden sich tuberkulöse Befunde in Form von Ulcera im Ileum bzw. miliärer Streuung im Ileum und Coecum bei Miliartuberkulose. Ein Fall zeigte einen maligne entarteten Dickdarmpolypen ohne nachweisbare Metastasierung. Bei einem weiteren Patienten fand sich eine nekrotisierende Enterokolitis mit komplizierender eitriger Peritonitis.

3.4. Korrelationen um Magen-Befunde

Eine Korrelation mit Leberzirrhose bestand bei 11 der 27 Patienten mit Resektionsmagen und/oder Magenulcus (= 40,7%), mit Fettleber und fibrotischem Umbau I. und II. Grades bei 7 dieser 27 Fälle (= 25,9%). Die Gesamthäufigkeit der Korrelationen von gravierenden Magenbefunden (Resektion und/oder Ulcus) mit den oben genannten gravierenden Leberschäden bei 18 Patienten liegt bei

66,6 % (40,7% + 25,9%), während die Häufigkeit gleicher Leberschäden im Gesamtkollektiv 70,5 % beträgt.

Von den 18 Fällen mit alter Magenresektion zeigte nur die Hälfte ein deutliches Untergewicht (Gesamtkollektiv 33%), bei 7 Fällen lag das Körpergewicht im Normbereich, 2 Fälle zeigten deutliche bzw. beträchtliche Adipositas.

3.5. Magen-Darm-Befunde als richtungsgebende Todesursache

Nur in drei Fällen fungierte der Magenbefund als richtungsgebende Todesursache. Bei zwei dieser Fälle war die mittelbare Todesursache eine Ulcus-Gefäßarrosion mit Verblutungstod, 1 mal verstarb der Patient an den Operationsfolgen mit Bauchwandphlegmone und akzessorischer Aspirationspneumonie. Bei einem weiteren 77-jährigen Patienten bestand ein ausgedehntes Magenkarzinom ohne Metastasen (sogenanntes Alterskarzinom). Todesursache war aber nach den klinischen Befunden ein energetisch bedingtes Herzversagen. Die unter den Darmbefunden genannte nekrotisierende Enterocolitis eines Patienten war als mittelbare Todesursache zu bewerten. Als richtungsgebende Todesursache fungierte eine Minderung der Infektionsresistenz (vergleiche Abschnitt III).

4. Hirnbefunde

Nur bei 116 der 166 Sektionsfälle konnte eine Hirnsektion vorgenommen werden; dabei ergab sich in 20 Fällen kein auffälliger makroskopischer Befund. Bei 45 von den verbliebenen 96 Fällen erfolgten histologische Untersuchungen des Gehirnes.

4.1. Alkoholschaden des Gehirnes

Der typische histologische Befund der WERNICKE-Enzephalopathie fand sich nur bei zwei Fällen.

Tabelle 13

Klinische Angaben über funktionelle Alkoholschäden des Gehirns

<u>Symptomatik</u>	<u>Zahl</u>
Delirium tremens	22
Alkohol-Entzugsdelir	7
WERNICKE-Enzephalopathie	8
Delirantes Syndrom	9
(davon 2 mal mit "Epilepsie")	
Summe	46

Von den klinisch diagnostizierten WERNICKE-Fällen konnte nur einer histologisch bestätigt werden. Ein weiterer Fall zeigte keine auffällige Hirnsymptomatik.

Bei weiteren 17 Patienten sprechen die klinischen Angaben für eine nicht-alkoholisch bedingte Hirnfunktionsstörung:

Psychose	5
Somnolenz	4
Fraglicher Hirntumor	4
Verwirrtheitszustand	2
Epilepsie	1
Apoplexie	1
	17

In allen 17 Fällen ergab die Sektion nur unspezifische Hirnschäden (siehe Tabelle 12); bei einem dieser Fälle bestand ein klinisch nicht erkanntes akutes Schädel-Hirn-Trauma.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß klinische Zeichen der Hirnfunktionsstörung bei 63 Fällen (= 37,9 %) unseres Alkoholiker-Kollektivs nur in einem Fall durch eine morphologisch definierte WERNICKE-Enzephalopathie bedingt waren. Im übrigen handelte es sich um nur funktionelle Störungen oder um die Symptomatik nicht-alkohol-bedingter "unspezi-

fischer" morphologischer Hirnbefunde.

Bei den 46 Fällen mit klinischem Verdacht auf eine alkoholbedingte Hirnschädigung ergab sich die folgende Korrelation zum Alkoholschaden der Leber (Tabelle 14).

Tabelle 14

Korrelationen zwischen der alkohol-bedingten klinischen Hirnsymptomatik und dem Alkoholschaden der Leber

ART DES LEBERSCHADENS	FÄLLE		HÄUFIGKEIT IM GESAMT-KOLLEKTIV N = 166
	N	%	
ZIRRHOSE	15	32,6	52,4
FIBROSE I+II, VERFETTUNG	10	21,7	18,1
VERFETTUNG I-III	19	41,3	25,3
KEIN SCHADEN	2	4,3	4,2
SUMME	46	99,9	100

Aus Tabelle 14 geht hervor, daß bei Fällen mit einer alkoholbedingten Hirnfunktionsstörung keine überdurchschnittliche Kombination mit einem Alkoholschaden der Leber besteht.

4.4. Todesursachen bei Hirnfunktionsstörungen

Nur bei einem Fall fungierte die klinisch nicht erkannte WERNICKE-Enzephalopathie als richtungsgebende Todesursache. Der andere klinisch diagnostizierte WERNICKE-Fall verstarb an einer akuten Pankreasnekrose.

Im übrigen ergaben sich bei den 46 Fällen mit der klinischen Symptomatik einer Alkoholschädigung des Gehirns die folgenden richtungsgebenden Todesursachen (Tabelle 15).

Tabelle 15

Todesursachen bei funktionellen Alkoholschäden des Gehirns

<u>Alkohol-Organschäden</u>		<u>Infektionen</u>	
Alkohol-Kardiomyopathie	10	Lungeninfektion	15
Akute Pankreasnekrose	5	Herzinfektion	3
Fettzirrhose	3	Infektion im Kopfbereich	3
Magen-Ulcus-Folgen	1	Urogenital-Infektion	1
	19		22

Sonstige Todesursachen

Verdacht auf Alkohol-Kardiomyopathie	4
Schädel-Hirn-Trauma	1
	5

5. Befunde am peripheren Nervensystem

Klinische Angaben über die Symptomatik einer Polyneuropathie wurden auf den Sektionsanträgen nur selten erwähnt, wie ein Vergleich bei der Analyse der Krankengeschichten von 46 Patienten mit Alkohol-Myokardschaden zeigte. Der bekannt gewordenen Zahl von 18 Fällen mit Polyneuropathie dürfte eine nicht unbeträchtliche Anzahl weiterer Fälle hinzuzurechnen sein, bei denen der Vermerk auf dem Sektionsantrag nicht erfolgte. Eine Angabe über die Prozentzahl der Polyneuropathie im Gesamtkollektiv ist somit nicht möglich.

Im Kollektiv der 46 (eingehend analysierten) Fälle mit Alkoholmyokardschaden (siehe Abschnitt 6.6.) finden sich, soweit in den Krankengeschichten Vermerke über neurologische Untersuchungen enthalten sind, 10 Fälle mit Polyneuropathie.

Von den 18 bekannten Polyneuropathie-Fällen wurden 8 mal

der nervus ischiadicus, in einigen Fällen weitere periphere Nerven histologisch untersucht.

In 4 Fällen ergab sich kein pathohistologischer Befund. 4 Fälle zeigten degenerative Veränderungen der Markscheiden. Bei einem weiteren Fall fand sich histologisch eine rundzellige Infiltration der Spinalganglien.

6. Alkoholschaden am Herz

Im Rahmen dieser Arbeit ist die Frage von wesentlichem Interesse, ob sich makro- oder mikroskopisch typische morphologische Alkoholschäden am Herzen nachweisen lassen. Es wurden daher einerseits die Fälle ausgesondert, bei denen ein stärkerer Grad der Koronarsklerose als Hauptfaktor für Myokardschäden anzunehmen war.

Davon unabhängig wurden andererseits alle vorhandenen histologischen Myokardpräparate (75 Fälle) nach histologischen Kriterien eines alkoholtoxischen Myokardschadens ohne Kenntnis der makromorphologischen Befunde und der klinischen Angaben durchmustert.

Schließlich wurden die Krankengeschichten der Fälle eingehend analysiert, bei denen auf Grund des histologischen Myokardbefundes bzw. der Angaben auf dem Sektionsantrag ein Alkoholschaden des Myokards zu vermuten war.

Auf diese Weise wurden 46 Fälle (= 27,7 % des Gesamtkollektivs) mit sogenannter Alkohol-Kardiomyopathie ermittelt, von denen in 36 Fällen Myokardschnitte zur Verfügung standen.

6.1. Morphologie des Alkohol-Myokardschadens

Als prävalentes morphologisches Kriterium der Alkohol-Myokardiopathie diente der histologische Befund. In zweiter Linie wurde der makroskopische Herzbefund (Gewicht und Dicke der Kammermuskulatur) herangezogen.

6.1.1.Histologie der Alkoholmyokardiopathie

In Anlehnung an die Literatur (siehe im Abschnitt Diskussion) wurden die folgenden histologischen Kriterien benutzt:

Typ I : Akuter Myokardschaden

Führendes Merkmal ist ein intrazelluläres Ödem der Myokardfasern (Abb.7).Dieses beginnt mit einer konfluierenden paranuklearen Vakuolisierung in der Innenzone der Myofibrillen.Dabei können die Faserkerne von beiden Polen her dellenartig deformiert werden,so daß im Extremfall schmale "quergestellte" Kerne resultieren (Abb.7a).Die Vakuolisierung ist verbunden mit einer zentralen paranuklearen Fibrillolyse.Mit der weiteren Ausdehnung des intrazellulären Ödems zu den Z-Streifen der Fasern entstehen "Faserschläuche",deren Außenwand von komprimierten restlichen Fibrillen und dem Sarkolemm gebildet werden (Abb.7b).Das "Lumen" der "Schläuche" ist optisch leer oder enthält mehr oder weniger reichlich Lipofuscingranula.Ein weiteres Kriterium des akuten alkoholtoxischen Myokardschadens ist ein interstitielles Ödem (Abb.7c),welches sich mit unterschiedlichen Graden des intrazellulären Ödems kombiniert.

Typ II : Chronischer Myokardschaden

Hauptkriterium ist eine unregelmäßige alternierende Hyper- und Atrophie der Myokardzellen (Abb.8a).Hyperchromasie und Entrundung der Kerne der atrophischen Zellen sprechen dafür,daß es sich um eine sekundäre Atrophie primär hypertropher Muskelzellen handelt.Bei zwei Fällen fanden wir 2-kernige,sehr selten auch 3-kernige Muskelzellen (Abb.8b), die wir auf eine amitotische Kernteilung zurückführen. Fast immer sind diese Befunde kombiniert mit einem Ödem und einer Histiozyten- bzw. Fibroblasten-Aktivierung des Interstitiums (Abb.8c).

Mit zunehmender Bindegewebs-Fibrillenbildung durch die Fibroblasten entwickeln sich disseminierte kleinste

histiozytenreiche Fibrosebezirke mit dem Extrembefund eines kleinfleckigen Schwielenmyokards (Abb.8d).

Typ III : Kombiniertes akut-chronisches Myokardschaden

Dieser Typ ist gekennzeichnet durch eine Kombination von alternierender Hyper- und Atrophie sowie Fibrose oder Ödem des Interstitiums mit einem akuten intrazellulären Ödem (Abb.9a). Auf Querschnitten treten hypertrophe Myofibrillen und intrazelluläres Ödem (Abb.9b) deutlich in Erscheinung.

Die beschriebenen histologischen Veränderungen betreffen das Myokard beider Herzkammern. Doch haben wir den Eindruck, daß die akute Schädigung am Myokard der rechten Herzkammer und in der linksseitigen Innenschicht des Kammerseptums (Reizleitungssystem) stärkergradig ausgeprägt ist als in den übrigen Abschnitten der linken Kammer.

Umgekehrt manifestieren sich die Zeichen des chronischen Myokardschadens weitaus deutlicher am linken als am rechten Kammermyokard.

Die histologische Analyse ergab, daß von den 36 Fällen dem Typ I 12 Fälle, dem Typ II 16 und dem Typ III 8 Fälle zuzuordnen waren. Hinzu kommt ein Fall mit dem makroskopischen Befund einer kleinfleckigen Fibrose bei Linksherzhypertrophie (455 g Herzgewicht) ohne Koronarsklerose. Histologische Präparate fehlen. Nach dem makroskopischen Befund ist der Fall dem Typ II zuzuordnen.

6.1.2. Herzgewichte im Gesamtkollektiv und bei Fällen mit Alkohol-Myokardschaden

Die Angaben in den Sektionsprotokollen über eine Hyper- und Atrophie sind subjektiv und damit nicht verwertbar. Auch der Parameter des Herzgewichtes ist bekanntlich wegen der unterschiedlichen Fettgewebssmasse des Epikards kein absolut exakter Maßstab einer Herzhypertrophie.

Abbildung 7 : Akuter Myokardschaden (Typ I)

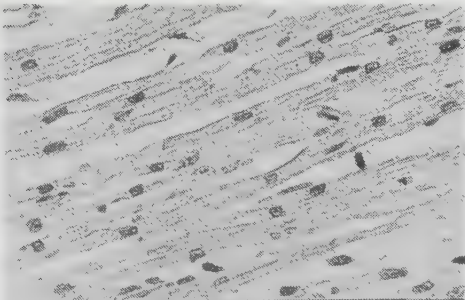


Abbildung 7a

Akutes intrazelluläres
Ödem der Myokardzellen
mit Eindellung und
"Querstellung" der Kerne
(Bildmitte).
(HE-Färbung; 400-fache
Vergrößerung)

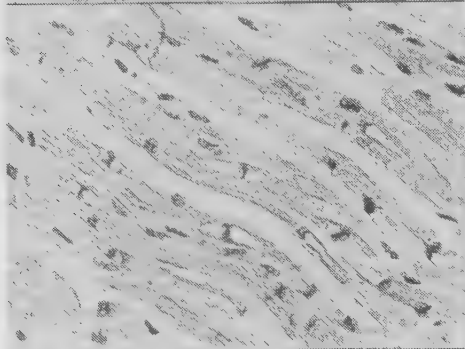


Abbildung 7b

Akutes intrazelluläres
Ödem mit Ausbildung von
"Faserschläuchen".
(HE-Färbung; 400-fache
Vergrößerung)

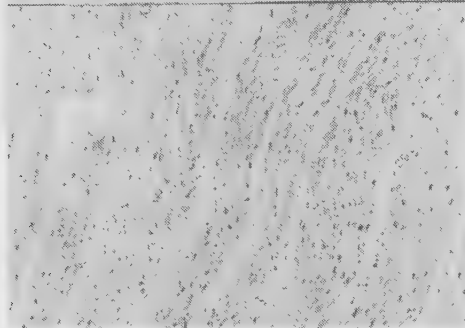


Abbildung 7c

Akutes interstitielles
Myokardödem
(HE-Färbung; 100-fache
Vergrößerung)

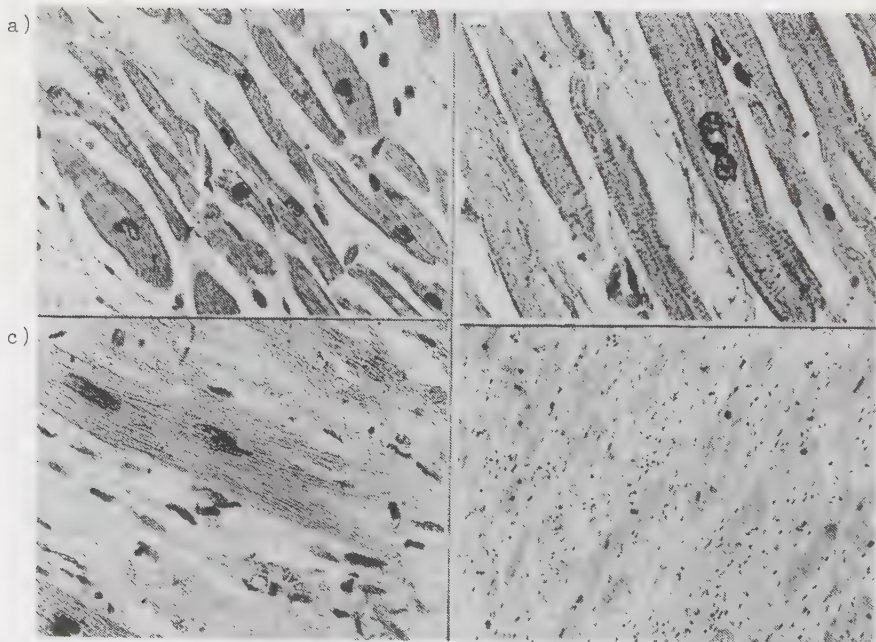


Abbildung 8 : Chronischer Myokardschaden (Typ II)

- a) Alternierende Hyper- und Atrophie sowie interstitielles Ödem (HE-Färbung; 400-fache Vergrößerung)
- b) Befund wie bei a).Zweikernige Myokardzelle.(HE-Färbung; 650-fache Vergrößerung)
- c) Befund wie bei a).Außerdem Fibroblastenaktivierung mit Neubildung von Bindegewebsfibrillen.(HE-Färbung; 650-fache Vergrößerung)
- d) Befund wie bei a).Außerdem disseminierte kleinfleckige Fibrose.(HE-Färbung; 100-fache Vergrößerung)

Abbildung 9 : Kombiniertes chronisches und akuter Myo-
kardschaden (Typ III)

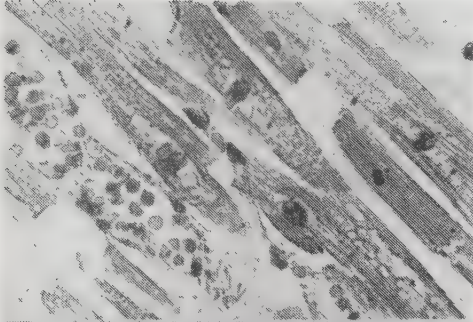


Abbildung 9a

Alternierende Hyper-
und Atrophie, intersti-
tielles und intrazel-
luläres Ödem.
(HE-Färbung; 650-fache
Vergrößerung)

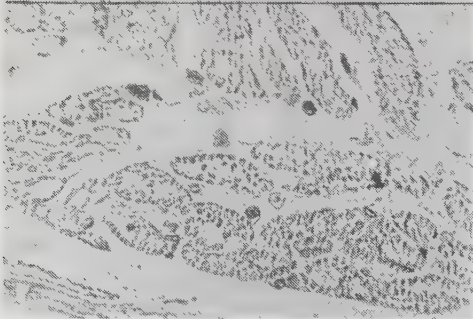


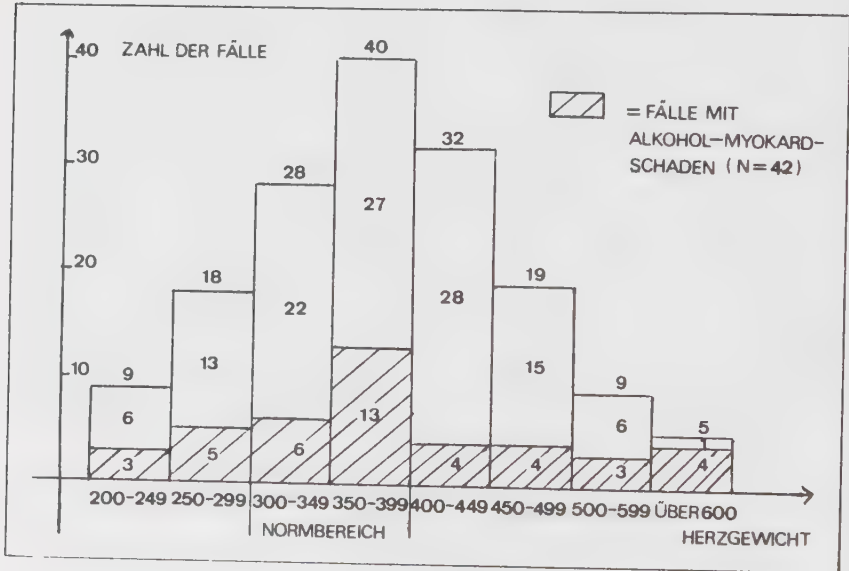
Abbildung 9b

Querschnitt durch hyper-
trophe Myokardzellen mit
hypertrophen Myofibrillen
und intrazellulärem Ödem.
Beträchtliches intersti-
tielles Ödem.
(HE-Färbung; 400-fache
Vergrößerung)

Mit dieser Einschränkung ergab sich für 160 Fälle des Gesamtkollektivs mit Angaben über das Herzgewicht die in Abbildung 10 wiedergegebene Verteilung.

Abbildung 10

Herzgewichte bei 160 Sektionsfällen



Aus Abbildung 10 geht hervor:

Bei 68 Sektionsfällen findet sich ein Herzgewicht im "Normbereich" zwischen 300 und 400 g. Bei 27 Fällen liegt das Herzgewicht unter 300 g (="Atrophie"). 65 Fälle zeigten ein Herzgewicht von 400 g und darüber und damit eine mehr oder weniger deutliche "Hypertrophie", überwiegend der linken Herzkammer.

Hinzu kommt ein weiterer Fall mit der Angabe "Hypertrophie",

aber ohne Angaben des Herzgewichtes.

16 von den insgesamt 66 Fällen mit Hypertrophie gehören in die Gruppe der 46 Fälle mit Alkohol-Myokardschaden (Tabelle 17). Bei den übrigen Hypertrophie-Fällen war nach dem Obduktionsbefund eine Rechtsherzhypertrophie auf die Auswirkungen einer chronischen Emphysebronchitis zurückzuführen, eine Linksherzhypertrophie als Hypertoniefolge zu deuten.

Bei den 46 Fällen mit Alkohol-Myokardschaden ergibt sich die folgende Übersicht über das Herzgewicht bzw. den Hypertrophiebefund:

Atrophie (Herzgewicht unter 300 g)	8	
Herzgewicht im "Normbereich" (300-399 g)	19	
Hypertrophie (Herzgewicht 400 g und mehr)	15	} 16
Keine Angaben über das Herzgewicht (4)		
davon mit Angabe "Hypertrophie"	1	
davon mit Angabe "Normalgröße"	3	
	46	

Die Gruppe der 16 Hypertrophie-Fälle mit Alkohol-Myokardschaden setzt sich wie folgt zusammen:

histologischer Myokardschaden Typ I	0
histologischer Myokardschaden Typ II	6
histologischer Myokardschaden Typ III	7
keine histologische Untersuchung des Myokard	3
	16

Aus diesen Zusammenstellungen ergeben sich die folgenden Feststellungen:

Bei chronischem Alkoholismus (n = 164) liegen das Herzgewicht bzw. die Herzgröße für 60 % im "Normbereich" oder "Atrophiebereich", für 40 % im "Hypertrophiebereich".

Die Hypertrophie ist in 76 % der Fälle durch nicht alko-

hol-toxische Einflüsse bedingt, nur in 24 % auf einen chronischen Alkohol-Myokardschaden zurückzuführen.

In den Gruppen II und III mit Myokardschaden, welche histologisch durch eine alternierende Hypertrophie und Atrophie der Myokardfasern charakterisiert sind (26 Fälle), zeigten 13 Fälle (= 50 %) ein Herzgewicht von weniger als 400 g (Gruppe II A und III A, Tab.17). Offenbar hat bei diesen Fällen eine sekundäre Atrophie der primär hypertrophen Myokardfasern eine Reduktion des Herzgewichtes in den "Normbereich" bedingt.

6.2. Unspezifische morphologische Herzbefunde

Bei einigen Fällen fanden sich pathologisch-anatomische Herzbefunde, die sich nicht sicher mit einer Alkoholschädigung erklären lassen.

Erwähnenswert sind :

Akute eitrige Myokarditis	5
davon mit Endokarditis (2)	
Bakterielle nekrotisierende Endokarditis	2
Alte abgelaufene Endokarditis	1
Alte kleine Infarktschwien	4
Frischer kleiner Herzinfarkt (Innenschicht)	1
Hydroperikard	2
Frische fibrinöse Perikarditis	4
Chronisch fibrosierende Perikarditis	1

6.3. Koronarsklerose

Nach den Angaben in den Sektionsprotokollen wurden drei Grade der Koronarsklerose unterschieden, deren Verteilung Tabelle 16 wiedergibt.

Tabelle 16

Grade der Koronarsklerose

	FALL- ZAHL	KEIN BEFUND	KORONARSKLEROSE		
			GRAD I	GRAD II	GRAD III
GESAMT-KOLLEKTIV	166	54	64	40	8
FÄLLE MIT MYOKARDSCHADEN	46	16	22	8	0

Etwa ein Drittel aller Fälle zeigte keine auffällige Koronarsklerose. Bei 38,5 % findet sich eine nur geringgradige, bei 24,1 % mittelgradige Koronarsklerose. Eine hochgradige Koronarsklerose ist im Gesamtkollektiv mit 4,8 % auffallend selten und fehlt, auf Grund des angewandten Selektionsprinzips, bei den Fällen mit (morphologischen oder klinischen) Zeichen des Alkohol-Myokardschadens. 7 von 8 Fällen mit hochgradiger Koronarsklerose betreffen ein Sterbealter von mehr als 60 Jahren (= 17% dieser Altersgruppe mit 41 Fällen). Die auffällige Seltenheit der hochgradigen Koronarsklerose korrespondiert mit der Tatsache, daß im Gesamtkollektiv nur 5 Fälle mit einem Herzinfarkt makroskopischer Dimensionen vorhanden sind.

6.4. Allgemeine Korrelationen bei Myokardschaden-Fällen

Die 46 Fälle mit morphologischen oder klinischen Zeichen eines Alkohol-Myokardschadens wurden einer eingehenden Analyse unterzogen, um charakteristische Beziehungen zu weiteren Befunden aufzufinden.

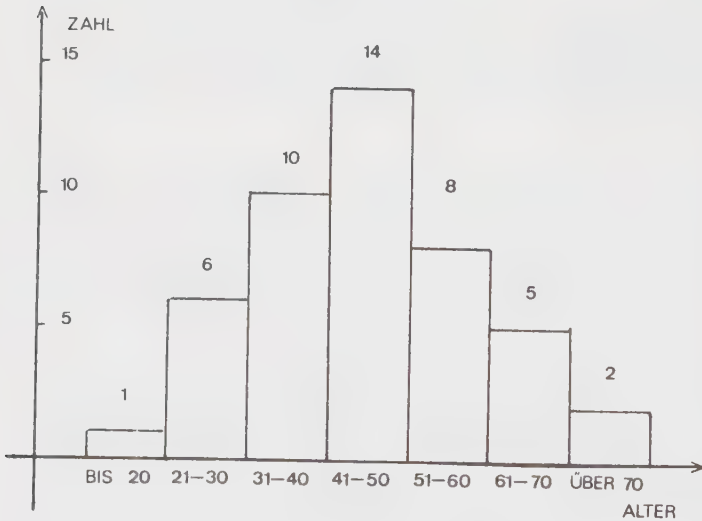
6.4.1. Korrelationen zum Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsterbealter beträgt 45 Jahre und liegt um 5 Jahre unter dem Mittel des Gesamt-Kollektivs, mehr als ein Drittel der Patienten war jünger als 40 Jahre (Ab-

bildung 11).Lediglich drei Fälle sind Frauen.

Abbildung 11

Altersverteilung von 46 Myokardschaden-Fällen



6.4.2.Korrelationen zum Ernährungszustand

Von den 46 Fällen zeigten 25 ein Normalgewicht. 6 mal lag eine Adipositas, 15 mal (33%) eine Kachexie vor.

6.4.3.Korrelationen zur Magenresektion

Bei 9 der 46 Fälle (= 20%) war eine Magenresektion erfolgt. Von 19 Fällen mit Magenresektion sind 47 % mit einem Alkohol-Myokardschaden kombiniert.

6.4.4. Korrelationen zum Alkoholkonsum

Für 30 der 46 chronischen Alkoholiker mit Myokardschaden lagen nach Durchsicht der Krankenblatt-Unterlagen Mengenangaben über den Alkoholkonsum vor.

Die Hälfte der Patienten trank nur Bier, die Mengen bewegten sich zwischen 4 und 30 Flaschen pro Tag. 9 von diesen Patienten gaben zu, täglich mehr als 10 Flaschen konsumiert zu haben.

11 Potatoren nahmen Branntwein und Bier zu sich, mit den beiden Extremen von 8 Flaschen Bier und einer halben Flasche Cognac bzw. 4 Flaschen Bier und einer Flasche Branntwein pro Tag.

Lediglich drei chronische Trinker tranken ausschließlich Branntwein, eine Patientin konsumierte 4 Flaschen Bier und 2 Glas Wein pro Tag.

6.5. Korrelationen von Myokard- und Leberschaden

19 von den 46 Fällen zeigten eine mittelgradige Verfettung (Typ II) oder Fettleber (Typ III) mit oder ohne Fibrose, 15 weitere Fälle eine Fettzirrhose. Insgesamt bestehen somit "nur" bei 34 Fällen (73,9%) des Myokardschaden-Kollektivs bedeutsamere Leberbefunde (Gesamtkollektiv 87,3 %). Daraus folgt, daß eine engere Beziehung zwischen Myokard- und Leberschaden nicht besteht.

6.6. Morphologisch-klinische Korrelationen des Myokardschadens

Die Krankengeschichten von 36 Fällen mit histologischen Myokardschäden (Typ I - III) sowie von 10 weiteren Fällen mit klinischem Verdacht wurden eingehend analysiert. Bei einem weiteren Fall mit dem histologischen Befund eines Myokardschadens vom Typ II war die Krankengeschichte nicht auffindbar.

Bei den 10 Verdachtsfällen ergab die Sektion nur in einem

Fall eine mittelbare Todesursache (akute Pankreasnekrose), während bei den übrigen 9 Fällen kein makroskopisch erkennbarer Grund als Todesursache gewertet werden konnte. Eine histologische Untersuchung des Myokard wurde leider vom Obduzenten versäumt. Unter Berücksichtigung der klinischen Herz-Symptomatik sind diese Fälle mit "ungeklärter Todesursache" aber in eine Gruppe von 38 Fällen mit der richtungsgebenden Todesursache "Alkohol-Myokardschaden" einzuordnen (vergleiche Abschnitt 6.7.).

Bei allen 46 Fällen konnten durch die Krankengeschichten-Auswertung andere Erkrankungen ausgeschlossen werden, welche geeignet sind, die klinische Symptomatik oder den histologischen Befund eines Alkohol-Schadens des Myokards zu imitieren. Die ausgewerteten klinischen Parameter und die Einzelergebnisse sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Aus Tabelle 17 geht hervor:

Bereits bei den gewählten klinischen Parametern der Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Unterschenkelödeme, Herz-Röntgen und EKG-Befund) besteht keine absolute Kongruenz. Allerdings ergibt sich bei 34 von 36 Fällen mit EKG-Untersuchung ein eindeutig pathologischer Befund. Am häufigsten sind Repolarisationsstörungen (29) und Sinustachykardie (20). Seltener treten Blockaden der Erregungsausbreitung (7), Tachyarrhythmien (6) und Vorhof-Flimmern (3) auf. In 9 Fällen fehlen in den Krankengeschichten eindeutige klinische Angaben über das Bestehen einer Herzinsuffizienz; in 6 von diesen Fällen ergibt sich aber ein pathologisches EKG; nur bei 2 von 46 Fällen ergaben sich weder klinisch noch im EKG Hinweise auf eine Myokardinsuffizienz. Bei 3 der 9 Fälle sowie insgesamt bei 10 von 46 Fällen fehlen Angaben über den EKG-Befund; nur bei 1 Fall zeigte das EKG trotz klinisch und röntgenologisch eindeutiger Myokardinsuffizienz keinen pathologischen Befund.

Tabelle 17 : Morphologisch-klinische Korrelationen bei 46 Fällen mit Zeichen eines Alkohol-Myokardschadens

LAUFENDE NUMMER -- = WEIBLICH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	30	32	44	47	48	53	54	54	62	71	29	42	49	60	67	28	29	31
ERREICHTES LEBENSALTER																		
ERNÄHRUNGSZUSTAND	K	N	K	N	N	N	N	K	K	K	K	N	K	K	K	N	N	A
A=ADPOSITAS. K=KACHEXIE																		
POLYNEUROPATHIE	Ø	Ø	Ø	+	Ø	N	+	Ø	Ø	N	N	+	N	+	+	Ø	Ø	+
KLINISCHE ZEICHEN DER HERZINSUFF.	+	●	●	+	+	+	●	Ø	Ø	+	+	●	+	Ø	+	+	+	●
● = VERDACHT AUF ALKOHOLSCHADEN	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+		+
DYSPOE	+																	
UNTERSCHENKELÖDEME																		
RÖNTGEN-ZEICHEN DER HERZINSUFF.	Ø	Ø	Ø	+	+	+	+	N	+	N	N	Ø	N	Ø	+	Ø	Ø	+
HERZVERBREITERUNG					+		+								+			
LUNGENSTAUUNG				+		+			+									+
EKG - BEFUND	+	Ø	Ø	+	+	+	+	+	N	+	+	+	+	+	+	Ø	+	+
SINUS - TACHYKARDIE	+			+		+	+				+	+	+				+	
TACHY-ARRHYTHMIE										+		+		+				
VORHOFFLUMMERN										+								
BLOCK: AV/R = RECHTSSCHENKEL-										+				+				
REPOLARISATIONSSTÖRUNG	+			+	+	AV	R				R				R			+
BLUTKALZIUMWERT																		
↑ ERHÖHT, ↓ ERNIEDRIGT	Ø	Ø	Ø	Ø	N	↓	N	N	N	↓	↓	Ø	↓	↓	Ø	Ø	Ø	↑
MORPHOLOGISCHE HERZBEFUNDE	Herzprobe "normal"																	
S = SONDERBEFUNDE	Ø	Ø	350	275	360	360	320	300	310	310	240	350	240	290	365	510	405	500
HERZGEWICHT	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	II	II	II	II	II	II
MYOKARDSCHADEN - TYP	T	T	T	T	a	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
MYOKARDSCHADEN ALS																		
T = MITTELBARE TODESURSACHE																		
● = AKZESSORISCHE "																		
Y = VERDACHTS - "																		
	GRUPPE I										GRUPPE IIA					GRUPPE IIB (Hypertrophie)		

Tabelle 17 : Morphologisch-klinische Korrelationen bei 46 Fällen mit Zeichen eines Alkohol-Myokardschadens

LAUFENDE NUMMER	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
WEIBLICH																		
ERREICHTES LEBENSALTER	46	48	63	29	29	39	40	40	52	63	65	31	36	38	42	42	44	45
ERNÄHRUNGSZUSTAND	N	A	N	N	K	K	A	N	A	N	N	N	A	N	K	N	A	K
A=ADIPOSITAS, K=KACHEXIE																		
POLYNEUROPATHIE	+	0	+	N	0	0	0	0	0	0	0	N	N	N	N	0	0	0
KLINISCHE ZEICHEN DER HERZINSUFF.	●	0	+	●	0	●	+	●	+	0	0	●	●	+	●	●	+	0
● = VERDACHT AUF ALKOHOLSCHADEN																		
DYSPOE	+		+			+	+	+	+			+	+	+	+			
UNTERSCHENKELÖDEME						+	+					+	+	+	+			
RÖNTGEN-ZEICHEN DER HERZINSUFF.	+	0	+	0	N	N	0	+	+	+	0	+	+	N	+	0	+	+
HERZVERBREITERUNG	+		+				+	+	+	+		+	+		+		+	
LUNGENSTAULUNG			+						+			+	+					
EKG - BEFUND	+	0	+	0	+	+	+	+	N	+	+	+	+	+	+	0	+	+
SINUS - TACHYKARDIE	+					+		+		+	+	+	+				+	
TACHY-ARRHYTHMIE			+											+				
VORHOFFLIMMERN			+															
BLOCK: AV/R = RECHTSSCHENKEL-	AV																	
BEPOLARISATIONSSSTÖRUNG	+		+		+	+	+			+		+	+		AV		+	+
BLUTKALCIUMWERT	N	0	0	0	0	0	0	0	N	N	0	N	N	0	N	0	0	0
A ERHÖHT, V ERNIEDRIGT																		
MORPHOLOGISCHE HERZBEFUNDE																		
S = SONDERBEFUNDE																		
HERZGEWICHT	490	500	690	365	290	375	370	330	380	375	370	0	600	440	600	465	720	450
MYOKARDSCHADEN-TYP	II	II	II	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III
MYOKARDSCHADEN ALS	T	T	T	T	a	a	a	T	a	T	T	T	T	T	a	a	T	T
T = MITTELBARE TODESURSACHE																		
● = AKZESSORISCHE																		
V = VERDACHTS =																		
	GRUPPE IIB (Hypertrophie)				GRUPPE IIIA				GRUPPE IIIB (Hypertrophie)									

Tabelle 17 : Morphologisch-klinische Korrelationen bei 46 Fällen mit Zeichen eines Alkohol-Myokardschadens

LAUFENDE NUMMER - = WEIBLICH	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
ERREICHTES LEBENSALTER	43	20	34	35	38	41	55	59	60	74
ERNÄHRUNGSZUSTAND	N	K	N	N	N	K	N	N	N	N
A = ADIPOSITAS, K = KACHEXIE	+	Ø	Ø	Ø	N	Ø	+	Ø	Ø	Ø
POLYNEUROPATHIE	Ø	+	+	+	●	●	+	+	+	+
KLINISCHE ZEICHEN DER HERZINSUFF.										
● = VERDACHT AUF ALKOHOLSCHADEN										
DYSPNOE										
UNTERSCHENKELÖDEME										
RÖNTGEN-ZEICHEN DER HERZINSUFF.	+	Ø	Ø	N	+	N	N	Ø	Ø	+
HERZVERBREITERUNG	+									+
LUNGENSTAUNUNG					+					
EKG - BERUND	Ø	+	Ø	Ø	+	Ø	+	+	+	+
SINUS - TACHYKARDIE										
TACHY-ARRHYTHMIE		+								
VORHOFFLIMMERN										
BLOCK : AV/R = RECHTSSCHENKEL-		+			+		+	+	+	R
REPOLARISATIONSSTÖRUNG										+
BLUTKALIUWERT	Ø	Ø	Ø	Ø	↓	↓	N	↓	N	Ø
↑ ERHÖHT, ↓ VERNIEDRIGT						Größe				
MORPHOLOGISCHE HERZBEFUNDE						"normal"				
S = SONDERBEFUNDE	455	295	400	260	420	Ø	240	350	380	320
HERZGEWICHT	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
MYOKARDSCHADEN - TYP	a	V	V	V	V	V	V	V	V	V
MYOKARDSCHADEN ALS										
T = MITTELBARE TODESURSACHE	S									
■ = AKZESSORISCHE										
V = VERDACHTS -										

Bemerkungen:

Als Ordnungsprinzip wurde in 1. Linie der Typ des histologischen Myokardschadens (Typ I, II, III), in zweiter Linie das Herzgewicht ("Normbereich" = A, Hypertrophie = B) berücksichtigt.

Innerhalb der Gruppen erfolgte die Ordnung nach dem erreichten Lebensalter

Erklärungen:

Ernährungszustand: N = "Normalgewicht", A = Adipositas, K = Kachexie

Ø = keine Angaben in Krankengeschichte oder Sektionsprotokoll

N = "Normalbefund"

✕ = Hypokaliämie

✕ = Hyperkaliämie

Besondere Sektionsbefunde:

S1 = kleine Myokardinfarktschwiele

mittelgradige Koronarsklerose

S2 = mittelgradige Koronarsklerose

Von 37 Fällen mit Angaben von klinischen Zeichen einer Myokardinsuffizienz wurde bei 15 Fällen der Verdacht auf Alkohol-Myokardschaden geäußert. 4 von diesen Patienten waren mit Polyneuropathie kombiniert.

Bei 10 Fällen (=22%) wird ausdrücklich das Bestehen einer Polyneuropathie vermerkt, bei weiteren 10 Fällen ausdrücklich negiert; bei 26 Fällen fehlen entsprechende Angaben. Es darf geschlossen werden, daß die Polyneuropathie kein verlässliches Indiz für die alkoholtoxische Genese einer Herzinsuffizienz darstellt. Eine deutliche Syntropie mit einer Polyneuropathie ergibt sich nur bei dem Myokardschaden-Typ I und II (38% von 21 Fällen), während bei den 15 Fällen vom Typ III klinisch keine Polyneuropathie diagnostiziert wurde.

Angaben über Blutkaliumwerte fehlen bei 19 der 46 Fälle. Auffällig ist der häufige Befund einer Hypokaliämie (bei 13 von 27 Fällen (= 48%) mit Angaben der Blutkaliumwerte). In 12 Fällen war der Kaliumwert normal, bei 2 Patienten bestand eine Hyperkaliämie.

Die Korrelationen zwischen Hypo- und Hyperkaliämie einerseits und pathologischen EKG-Befunden andererseits sind eindeutig. Umgekehrt können aber pathologische EKG-Veränderungen auch bei Normokaliämie vorhanden sein (10 Fälle).

Der Vergleich zwischen den klinischen Parametern und den morphologischen Herzbefunden führt zu folgenden Ergebnis: Es besteht keine eindeutige Korrelation zwischen dem Typus des Myokardschadens (I, II oder III) und

- dem erreichten Lebensalter
- dem Ernährungszustand (Normalgewicht, Adipositas, Kachexie)
- dem klinischen Befund bzw. Schweregrad einer Myokardinsuffizienz
- Typ und Schweregrad von pathologischen EKG-Befunden
- röntgenologischen pathologischen Herzbefunden
- den Blutkaliumwerten

Keine Korrelationen ergeben sich auch beim Vergleich zwi-

schen Herzhypertrophie und den oben genannten klinischen Parametern.

Keine Beziehungen bestehen zwischen dem Typus des Myokardschadens bzw. einer Herzhypertrophie und den Trinkgewohnheiten : Trotz exzessivem langjährigen Bierkonsum fehlen bei Fällen der Gruppe I (siehe Tabelle 17) makro- und mikroskopische Zeichen einer Myokardhypertrophie. Ein Patient konsumierte langjährig 30 Flaschen Bier pro Tag und erreichte ein Lebensalter von 53 Jahren. Das Herz zeigte Normalgewicht (360 g) und histologisch nur den akuten Typ I des Myokardschadens, keine Zeichen einer Hypertrophie oder sekundären Atrophie.

6.7. Alkohol-Myokardschaden als richtungsgebende Todesursache

Von den 46 Fällen mit einem morphologisch oder klinisch diagnostizierten Myokardschaden war dieser bei 38 Fällen (82,6%) als richtungsgebende Todesursache zu bewerten, davon 2 mal kombiniert mit einer mittelgradigen Koronarsklerose.

Bei 9 von diesen 38 Fällen wurde eine histologische Myokarduntersuchung nicht durchgeführt. Makroskopisch ergab sich nur in zwei Fällen eine geringe Herzhypertrophie, keine wesentliche Koronarsklerose. 5 von diesen 9 Patienten verstarben im Lebensalter zwischen 20 und 41 Jahren. Gemeinsam ist allen Patienten eine klinisch festgestellte Herzinsuffizienz. Soweit ein EKG geschrieben wurde (6 Fälle), ergaben sich zumindest deutliche Zeichen einer Repolarisationsstörung. Da bei der Sektion keine weiteren morphologischen Befunde als richtungsgebende oder mittelbare Todesursache bzw. unmittelbare Todesart festzustellen waren, handelt es sich um Fälle mit morphologisch ungeklärter Todesursache. Auf Grund der klinischen Angaben wurden diese 9 Fälle in die Gruppe der 46 Fälle mit Alkohol-Myo-

kardschaden eingeordnet (Gruppe Verdachtsfälle in Tabelle 17).

Bezogen auf das Gesamtkollektiv (166 Fälle) fungierte der Alkohol-Myokardschaden in 22,9% (38 Fälle) als richtungsgebende Todesursache. Bei 8 Fällen spielte der Alkohol-Myokardschaden nur die Rolle einer akzessorischen Todesursache bei den folgenden richtungsgebenden Todesursachen: Leberzirrhose(3), Pankreasnekrose (3), Infektionen durch Resistenzminderung (2).

III. Die Bedeutung der Infektionsresistenz-Minderung bei chronischem Alkoholismus

Bei der Durchsicht der Sektionsprotokolle von chronischen Alkoholikern fiel auf, daß bei 96 Fällen (= 57,8 % des Gesamtkollektivs) stärkergradige, infektiös bedingte, "primäre" Entzündungen in verschiedenen Organen nachweisbar waren, häufig in Kombination bei ein und demselben Patienten. Geringergradige, infektiös bedingte bzw. postoperativ oder posttraumatisch bedingte "sekundäre" Entzündungen wurden in Tabelle 18 nicht berücksichtigt. Die primären, infektiösen Organ-Entzündungen verteilen sich zu 60,2 % auf den Atmungstrakt und zu 14,4 % auf das Urogenitalsystem, während Infektionen am Herzen, im Kopf-Bereich und am Verdauungstrakt nur Einzelfälle betreffen.

Die Häufigkeit primärer schwerwiegender Infektionen spricht dafür, daß bei chronischen Alkoholikern eine erhebliche Minderung der Infektionsresistenz besteht. Deren Bedeutung wird dadurch erhöht, daß die primären Infektionen therapieresistent waren und bei 29,5 % des Gesamtkollektivs als mittelbare Todesursache zu bewerten waren (vergleiche Abschnitt V).

Eine positive Korrelation von primären Infektionen mit

Leberzirrhose ließ sich nicht nachweisen: bei 51 Fällen mit tödlichen, primären Infektionen war der Prozentsatz der Leberzirrhose mit 45 % (23 Fälle) gegenüber der Zirrhose-Häufigkeit im Gesamtkollektiv (52%) erniedrigt. Dagegen zeigte sich eine positive Korrelation zum Ernährungszustand: Während der Prozentanteil der Patienten mit Kachexie im Gesamt-Kollektiv 33% beträgt, liegt dieser Prozentsatz bei den 51 Fällen mit tödlichen primären Infektionen mit 50,1% bei der Hälfte.

Tabelle 18

Schwere infektiös bedingte Organentzündungen im Gesamt-Kollektiv (n = 166)

ORGAN BZW. KÖRPERREGION	ART DER ENTZÜNDUNG	HÄUFIGKEIT	
KOPFBEREICH	EITRIGE SINUSITIS	1	5
	LEPTOMENINGITIS	3	
	DAVON EITRIG 2, TUBERKULÖS 1		
	METASTATISCH EITRIGE ENZEPHALITIS	1	
HERZ	AKUTE EITRIGE MYOKARDITIS	5	7
	DAVON KOMBINIERT MIT ENDOKARDITIS 2		
	BAKTERIELLE NEKROT. ENDOKARDITIS	2	
BRONCHIEN LUNGEN	EITRIGE BRONCHITIS	29	100
	SCHWERE BRONCHOPNEUMONIE	52	
	DAVON MIT ABSZEDIERUNG 5		
	LUNGENGANGRÄN	2	
	LOBÄRPNEUMONIE	3	
	AKTIV-PROGREDIENTE SCHWERE TBC	13	
PLEURA	DAVON MIT MILIARER TBC 4		
	EMPYEM BEI BRONCHOPNEUMONIE	1	
DARM	NEKROTISIERENDE ENTEROCOLITIS	1	1
LEBER	CHOLANGIOLITIS	6	6
	DAVON EITRIG-NEKROTISIEREND 1		
PANKREAS	AKUTE EITRIGE, z.T. ABSZED. PANKREATITIS	2	2
NIEREN	CHRONISCHE PYELONEPHRITIS	14	24
	AKUTE z.T. EITRIGE PYELONEPHRITIS	4	
HARNBLASE	AKUTE NEKROTISIERENDE UROCYSTITIS	2	
PROSTATATA	EITRIGE PROSTATITIS	4	
	SUMME ALLER ORGAN- INFEKTIONEN	145	

IV. Die Bedeutung von Unfällen bei chronischem Alkoholismus

12 Fälle zeigten bei der Sektion Residuen früher durchgemachter Knochenfrakturen, bei 10 weiteren Fällen bestand ein akutes Schädel-Hirntrauma. Die Fraktur-Inzidenz im Gesamt-Kollektiv beträgt somit 22 Fälle = 13%. Die alten Fraktur-Residuen betrafen in 6 Fällen Schädel bzw. Gehirn, in 5 Fällen die langen Extremitäten-Knochen, einmal die Wirbelkörper. Das frische Schädel-Hirn-Trauma (10 Fälle) fungierte immer als richtungsgebende Todesursache. Als mittelbare Todesursache waren das posttraumatische Hirn-ödem (Hirndruck) oder hinzutretende Infektionen bzw. Lungenthrombembolie zu betrachten.

V. Zusammengefasste Darstellung der Todesursachen

Bei der Vorstellung der 166 Alkoholiker-Sektionsfälle wurden zur Ermittlung der Todesursachen die im Abschnitt B "Material und Methodik" genannten 5 Kategorien benutzt. Als Kategorie I fungierte bei allen Fällen der chronische Alkoholismus als tödliches Grundleiden.

Der Kategorie II entsprechen die richtungsgebenden Todesursachen als tödliches alkoholbedingtes Organleiden (Gruppe A) bzw. als Minderung der Infektionsresistenz oder Unfall (Gruppe B).

Dabei entfielen auf die Gruppe A 107 der 166 Alkoholiker (Tabelle 19). Aus der Tabelle geht hervor, daß fast 2/3 oder 64,4 % der Alkoholiker an einem tödlichen Alkohol-Organleiden verstarben, innerhalb der Gruppe allein 44 % an einem alkoholischen Leberschaden, 35,5 % an einem Alkohol-Myokardschaden und 16,8 % an einem Pankreasschaden.

Gegenüber dem Gesamtkollektiv verstarb mehr als 1/4 (28,3 %) an einem Leberschaden, über 1/5 (22,9 %) an einem alkoholischen Herzscha-den, noch 10,8 % an einem Pankreasschaden.

Tabelle 19

Tödliches Organleiden bei 107 von 166 Alkoholikern als richtungsgebende Todesursache

ORGAN UND ORGANBEFUND		HÄUFIGKEIT		PROZENTANTEIL AM GESAMTKOLLEKTIV
LEBER	FETTZIRRHOSE	41	47	28,3 %
	ZIRRHOSE	3		
	FETTLIEBER + FIBROSE I	3		
HERZ	ALKOHOL - MYOKARDSCHADEN	29	38	22,9 %
	VERDACHTSFÄLLE	9		
PANKREAS	PANKREASNEKROSE	16	18	10,8 %
	ENTRIGGE PANKREATITIS	2		
MAGEN	MAGEN - ULKUS	3	3	1,8 %
GEHIRN	WERNICKE - ENCEPHALOPATHIE	1	1	0,6 %
SUMME			107	64,4 %

Der Gruppe B entsprechen:

Tabelle 20

Primäre Infektionen als mittelbare Todesursache bei Infektionsresistenz-Minderung (richtungsgebende Todesursache) bei 49 von 166 Alkoholiker-Sektionsfällen

ORGAN UND ORGANBEFUND		HÄUFIGKEIT		PROZENTANTEIL AM GESAMTKOLLEKTIV
LUNGE	BRONCHOPNEUMONIE	19	33	19,9 %
	LUNGEN - TBC	10		
	LOBÄRPNEUMONIE	3		
	GANGRÄN	1		
HERZ	MYOKARDITIS	3	7	4,2 %
	MYO - + ENDOKARDITIS	2		
	ENDOKARDITIS	2		
NIERE BLASE	PYELONEPHRITIS	3	4	2,4 %
	UROCYSTITIS	1		
KOPFBEREICH	LEPTOMENINGITIS	2	3	1,8 %
	SINUSITIS	1		
LEBER DARM	CHOLANGIOLITIS	1	2	1,2 %
	ENTEROCOLITIS	1		
SUMME			49	29,5 %

In Tabelle 20 wurden lediglich 49 der insgesamt 51 primären tödlichen Infektionen berücksichtigt, da die beiden tödlichen Pankreatitis-Fälle (vergleiche Tabelle 18, 19 auf Seite 61 und 63) den tödlichen Organleiden zugeordnet wurden.

Aus Tabelle 20 geht hervor, daß fast 30 % von 166 Alkoholikern an einer tödlichen Infektion verstarben. Innerhalb der Organinfektionen dominiert mit 67,3 % die tödliche Lungeninfektion, gefolgt von 14,3 % tödlichen Herzinfektionen, während alle weiteren tödlichen Infektionen zusammen nur 18,3 % ausmachen.

Der Gruppe B ebenfalls zuzuordnen sind die im Abschnitt IV genannten 10 tödlichen Schädel-Hirn-Traumen als richtungsgebende Todesursache. Ihr Prozentanteil am Gesamtkollektiv beträgt 6,0 %.

Zusammengefasst fungierte als richtungsgebende Todesursache bei 166 Alkoholiker-Sektionsfällen:

Tödliches Organleiden	107 Fälle	64,4 %
Minderung der Infektionsresistenz	49 Fälle	29,5 %
Unfall	10 Fälle	6,0 %
		166 Fälle 99,9 %

Der Kategorie III entspricht die mittelbare Todesursache, für die bei einem Teil der tödlichen Organleiden eine weitere Differenzierung der Todesursachen festzustellen war:

- Bei den 47 Sektionsfällen mit einem tödlichen alkoholtoxischen Leberschaden waren die mittelbaren Todesursachen 22 mal Ösophagusvarizen (davon 21 mal als unmittelbare Todesart eine tödliche Varizenblutung, 1 mal eine sekundäre Herzinsuffizienz), 21 mal eine akute Leberdystrophie oder -insuffizienz (davon 15 mal als unmittelbare Todesart ein Coma hepaticum, 6 mal eine

sekundäre Herzinsuffizienz), 2 mal eine Blutgerinnungsstörung (als unmittelbare Todesart eine Hirnmassenblutung bzw. Magenblutung), je ein Mal ein Leberkarzinom und eine extreme Kachexie (unmittelbare Todesart : sekundäre Herzinsuffizienz).

- Bei den 38 Sektionsfällen mit tödlichem Alkohol-Myokardschaden entsprechen die richtungsgebenden Todesursachen (Tödliches Organleiden) den mittelbaren Todesursachen. Als unmittelbare Todesart fungierte die primäre Herzinsuffizienz.
- Bei den 18 Sektionsfällen mit einem tödlichen Pankreasschaden entsprechen die richtungsgebenden Todesursachen (Tödliches Organleiden) ebenfalls der mittelbaren Todesursache. Die unmittelbare Todesart war 10 mal eine sekundäre Herzinsuffizienz, 8 mal ein akuter Schocktod.
- Bei den 3 Magen-Ulcus-Patienten waren die mittelbaren Todesursachen 2 mal das blutende Ulcus selbst, 1 mal die postoperativen Ulcusfolgen mit Bauchwandphlegmone. Die unmittelbare Todesart war entsprechend 2 mal ein Verblutungstod, 1 mal eine sekundäre Herzinsuffizienz.
- Bei dem 1 Fall eines tödlichen alkoholtoxischen Hirnschadens fielen die richtungsgebende Todesursache (Tödliches Organleiden) und die mittelbare Todesursache der WERNICKE-Enzephalopathie ebenfalls zusammen. Auf die Angabe einer unmittelbaren Todesart wurde verzichtet.

Bei den 49 tödlichen primären Infektionen bei Infektionsresistenz-Minderung entspricht der jeweilige Organ-Infektions-Befund der mittelbaren Todesursache (vergleiche Tabelle 20). Die unmittelbare Todesart war bei 42 Infektionsfällen eine sekundäre Herzinsuffizienz, bei den 7 tödlichen Herzinfectionen eine primäre Herzinsuffizienz.

Für die 10 Alkoholiker-Sektionen mit einem tödlichen Schädel-Hirn-Trauma war die mittelbare Todesursache 4 mal ein Hirnödem, 6 mal eine komplizierende Infektion plus

2 mal eine Lungenthrombembolie. Die unmittelbare Todesart war deshalb 4 mal ein Hirntod durch Hirndruck, 6 mal eine sekundäre Herzinsuffizienz.

Als Kategorie IV fungierten bei den 166 Sektionsfällen die bereits genannten unmittelbaren Todesarten, die nicht von den mittelbaren Todesursachen (Kategorie III) getrennt werden können (z.B. die Ösophagusvarizen und -blutung).

Ihre isolierte Angabe ist für ein Alkoholiker-Sektionsgut nur noch wenig spezifisch und weist lediglich bei der Diagnose Verblutung und Coma hepaticum auf eine organspezifische, unter Umständen auch alkoholtoxische Leberschädigung hin.

Die Diagnosen der unmittelbaren Todesarten im Einzelnen:

Sekundäre Herzinsuffizienz	68 Fälle
Primäre Herzinsuffizienz	45 Fälle
Verblutung	25 Fälle
Coma hepaticum	15 Fälle
Schock	8 Fälle
Hirntod	4 Fälle
Keine Angabe	1 Fall
166 Fälle	

Bei der Kategorie V oder akzessorischen Todesursache werden schwerwiegende, den Tod beschleunigende oder final auslösende Befunde angegeben, die in keinem unmittelbaren Zusammenhang zu den richtungsgebenden Todesursachen zu stehen brauchten.

Durch die unterschiedliche Wertigkeit einzelner, zum Tode führender Organveränderungen wurde die akzessorische Todesursache nur bei einem Teil der Sektionsfälle benannt, bei einigen Fällen war eine Kumulation akzessorischer Todesursachen gegeben.

22 mal war eine Lungeninfektion akzessorische Todesursache (Bronchopneumonie 16 mal, Herdpneumonien 4 mal, progrediente Lungen-TBC 1 mal), 14 mal waren thrombembolische Komplikationen aufgetreten, 11 Sektionsfälle zeigten ein finales Nierenversagen. Bei 8 Patienten fungierte eine Alkohol-Myokardiopathie als akzessorische Todesursache, je 4 mal fand sich eine Septikopyämie und finale Aspiration. 3 Sektionsfälle zeigten den Befund einer Perikarditis, davon 1 mal als fibrosierende Form; bei 2 Fällen fand sich eine Leptomenigitis (1 mal bei einem Schädel-Hirn-Trauma als eitrige Form, 1 mal tuberkulös bei Miliar-TBC). Bei je einem Patienten fand sich ein Lungenödem, eine ulceröse Ösophagitis und eine Lungengangrän nach Aspiration.

D Diskussion

Das Problem des Alkoholismus läßt sich unter zahlreichen Gesichtspunkten diskutieren, auf die in der Einleitung z.T. bereits hingewiesen wurde.

I. Die sozialmedizinische Bedeutung übermäßigen Alkoholkonsums

Der Alkohol und die Konsumgewohnheiten lassen sich für die Bundesrepublik Deutschland 1980/81 wie folgt darstellen (GERCHOW und HEBERLE 1980, TROJAN 1980, SOER 1980, Jahrbuch 1983 zur Frage der Suchtgefahren):

Gesamtausgaben 1981 für alkoholische Getränke	41,7 Milliarden DM
Trinkverhalten der Erwachsenen-Bevölkerung ab 16 Jahre	
- starke Konsumenten	16 - 47 Prozent
- pathologische Konsumenten (2/3 Männer und 1/3 Frauen)	2 - 7 Prozent
Anteil jugendlicher Personen am Alkoholikerklientel	7 - 9 Prozent

Die großen Schwankungsbreiten erklären sich mit den unterschiedlichen Befragungsarten und divergierenden Schätzungen verschiedener Institutionen. In der Mehrheit der Untersuchungen wird von einem Prozentsatz von etwa 4 % chronischer Alkoholiker in der Bundesrepublik ausgegangen. Dies entspricht einer Zahl von 1,5 - 1,8 Millionen Alkoholabhängigen. Davon gelten ca. 600'000 Personen als nicht re-sozialisierbare Trinksüchtige.

Insbesondere die Zahl der jugendlichen Alkoholiker ist von Bedeutung. In drei Repräsentativerhebungen von Bayern (Bayerisches Staatsministerium des Inneren 1982) aus den Jahren 1973, 1976 und 1980 wurden für dieses Bundesland

allein 183 000 (1976) bzw. 196 000 (1980) alkoholgefährdete Personen zwischen 12 und 24 Jahren ermittelt. Wegen Änderungen der Bevölkerungsstruktur in den Erhebungsjahren beträgt der Anteil jeweils 8,7 %. In der gesamten Bundesrepublik schwanken die Angaben für jugendliche Alkoholiker zwischen 100 000 und 200 000. KNISCHEWSKI (1980) schätzt, daß etwa ein Sechstel aller Jugendlichen zwischen 10 und 18 Jahren Alkoholismus-gefährdet ist.

Sozialmedizinische Bedeutung hat der chronische Alkoholabusus auch durch die embryopathische Wirkung während der Gravidität (LÜSER 1982). Dadurch sollen zur Zeit in der Bundesrepublik pro Jahr ca. 1800 geschädigte Kinder geboren werden, die später sonderschulbedürftig sind (LÜSER et al. 1982). Nach BIERICH (1978) ist Alkohol die häufigste teratogene Noxe überhaupt. MAJEWSKI (1981) sieht in der Alkoholembryopathie die wichtigste erkennbare Ursache geistiger Entwicklungsstörungen bei Kindern. Die Hauptsymptome sind Minderwuchs, Mikrozephalie, geistige Entwicklungsverzögerung, eine charakteristische Facies und innere Fehlbildungen.

Schließlich werden pro Jahr etwa 2500 Verkehrs-Todesfälle durch akuten Alkoholgenuß bedingt. Hinzu kommen sicherlich Tausende von Unfällen durch akuten Alkoholrausch ohne Zusammenhang mit Verkehrsunfällen.

Die volkswirtschaftlichen Kosten des Alkoholismus betragen in der Bundesrepublik mindestens 6 Milliarden DM jährlich. Ein einziger, mit 45 Jahren vorzeitig invalidisierter Alkoholiker kostet die Gesellschaft bei durchschnittlicher Rentenleistung und verkürzter Lebenserwartung zwischen 350 - 400 000 DM (FEUERLEIN 1977). ZIEGLER (1981) rechnet mit einem Anteil von 30 - 50 % Suchtkranker bei der Neuaufnahme in psychiatrischen Krankenhäusern.

Die Fülle der medizinischen Fachliteratur über die somatischen Schäden des übermäßigen chronischen Alkoholkonsums

ist fast unüberschaubar geworden. WIESER berichtete 1962, daß die "Current abstracts of alcohol literature" im Jahre 1956 etwa 6000 Titel umfasste und daß man mit einer jährlichen Zuwachsrate von etwa 400 Arbeiten rechnen müsse. Darin spiegelt sich die große Bedeutung des Alkohols für die Verursachung schwerer funktioneller und organischer Schäden wider, die von FILIPPINI (1971) sowie von TESCHKE und LIEBER (1981a) zusammengefasst dargestellt wurden. Trotz der umfangreichen Literatur sind aber 3 Grundfragen beim chronischen Alkoholismus nicht abschließend gelöst: Suchtentstehung, Organotropie und kausale Genese der chronischen Organschäden. Im Rahmen dieser Arbeit interessieren nur die beiden letztgenannten Fragekomplexe.

II. Die Organotropie bei chronischem Alkoholismus

Seit langem ist bekannt, daß bei chronischen Alkoholikern nicht selten ein Organ oder Organsystem besonders stark geschädigt wird und die führende Rolle in der klinischen Symptomatik übernimmt. Dies zeigt sich auch bei unseren Sektionsfällen.

Die Kombination von unterschiedlichen funktionellen und morphologischen Organschäden ist nicht obligat sondern sehr zufällig, wie aus Tabelle 21 hervorgeht.

Tabelle 21

Kombinations-Häufigkeiten von funktionellen und morphologischen Organschäden bei Obduktionen von chronischen Alkoholikern

ART DER ORGANSCHÄDEN	1	2	3	4	5	6
1 FETTLLEBER	12 (100%)	→ -	3 (25%)	2 (17%)	6 (50%)	3 (25%)
2 LEBERZIRRHOSE	-	87 (100%)	6 (7%)	11 (13%)	15 (17%)	15 (17%)
3 AKUTE PANKREASNEKROSE	3 (18%)	5 (29%)	17 (100%)	3 (18%)	5 (29%)	4 (24%)
4 MAGEN-ULCUS/RESEKTION	7 (26%)	11 (41%)	3 (11%)	27 (100%)	6 (22%)	11 (41%)
5 FUNKTIONELLER HIRNSCHADEN	14 (30%)	15 (33%)	5 (11%)	5 (11%)	46 (100%)	18 (39%)
6 MYOKARDSCHADEN	11 (24%)	15 (33%)	4 (9%)	10 (22%)	18 (39%)	46 (100%)

Anmerkung: Die Prozentzahlen der Kombinations-Häufigkeiten beziehen sich auf die in der Ordinate umrandeten Fallzahlen. Da zahlreiche Fälle sich mit mehreren Organschäden korrelieren, übersteigt die Fallzahl der Kombinations-Häufigkeiten die umrandete Zahl. Prozentsätze über 25 % sind hervorgehoben.

Aus Tabelle 21 ergibt sich, daß eine besondere Häufigkeit (mehr als 25 % der Fälle) bei den folgenden Kombinationen besteht (Tabelle 22):

Tabelle 22

Häufige Kombination von funktionellen und morphologischen Organschäden bei Obduktionen von chronischen Alkoholikern

FALLZAHL	BEI:	HÄUFIGE KOMBINATION (RISIKO - ORGANSCHADEN) MIT:
12	FETTLLEBER (TYP III)	25 % AKUTER PANKREASNEKROSE 50 % FUNKTIONELLEM HIRNSCHADEN 25 % MYOKARDSCHADEN
87	LEBERZIRRHOSE	- KEINE VORZUGSKOMBINATION
17	AKUTER PANKREASNEKROSE	47 % SCHWEREM LEBERSCHADEN 29 % FUNKTIONELLEM HIRNSCHADEN
27	MAGEN-ULCUS UND -RESEKTION	26 % FETTLLEBER 41 % LEBERZIRRHOSE 41 % MYOKARDSCHADEN
46	FUNKTIONELLEM HIRNSCHADEN	30 % FETTLLEBER 33 % LEBERZIRRHOSE 39 % MYOKARDSCHADEN
46	MYOKARDSCHADEN	57 % SCHWEREM LEBERSCHADEN 39 % FUNKTIONELLEM HIRNSCHADEN

Aus Tabelle 22 geht hervor, daß bei der Leberzirrhose kein erhöhtes Risiko (= mehr als in 25 % der Fälle) für einen weiteren alkoholischen Organschaden besteht. Die akute Pankreasnekrose und der Myokardschaden kombinieren sich häufig mit einem schweren Leberschaden (Fettleber Typ III

oder Leberzirrhose) und einem funktionellen Hirnschaden. Umgekehrt ergibt sich bei einem funktionellen Hirnschaden in 63 % eine Kombination mit Fettleber (30%) bzw. Leberzirrhose (33%). Dieser Befund steht im Gegensatz zu der Angabe von WILDHIRT (1977), daß 86,6 % der klinischen Patienten mit Alkoholdelir eine völlig normale Leber und nur 3,8 % eine komplette Leberzirrhose zeigen. In unserem Obduktionsmaterial lag nur bei 2 (4,3%) der 46 Fälle mit klinischen Angaben über einen alkoholischen funktionellen Hirnschaden ein normaler Leberbefund vor. Dieser Gegensatz ist nur scheinbar. Denn bei 87 Fällen mit Leberzirrhose fanden wir nur in 17 % Angaben über einen funktionellen Hirnschaden. Damit bestätigt sich die Feststellung von WILDHIRT (1977), daß ein Alkohol-Delir keine bemerkenswerte Kombinationshäufigkeit mit einem schweren Leberschaden hat. Die auffällige Kombination von funktionellen Hirnschäden mit Leberschäden (63 %) im Obduktionsgut ist offenbar dadurch bedingt, daß der funktionelle Hirnschaden als Begleitsymptom im präfinalen Stadium von Fällen mit schweren alkoholtoxischen Leberschäden auftritt. Daraus und aus den Angaben von WILDHIRT (1977) ist zu schließen, daß einerseits bei der Organotropie der chronischen Alkoholschädigung ein auffälliger Antagonismus zwischen Leberschaden und funktionellem Hirnschaden besteht und daß andererseits im Präfinalstadium eines schweren Leberschadens die Manifestation eines bis dahin latenten funktionellen Hirnschadens propagiert wird. Für die Kombination zwischen schweren Leberschäden und einem alkoholtoxischen Myokardschaden ergibt sich eine ähnliche Beziehung: Von 99 Obduktionsfällen mit Fettleber-Typ III bzw. Leberzirrhose (Tabelle 21,22) zeigen nur 18 Fälle = 18% eine Kombination mit Myokardschäden. Umgekehrt ergeben allerdings von 46 Fällen (100%) mit Myokardschaden 26 Fälle = 57% eine Kombination mit Fettleber-Typ III

bzw. Leberzirrhose. Daraus kann geschlossen werden, daß sich der alkoholtoxisch bedingte Myokardschaden pathogenetisch (in 43% der Fälle) einerseits primär unabhängig von einem schweren Leberschaden entwickelt; andererseits wird aber im Präfinalstadium eines schweren Leberschadens die Manifestation eines bis dahin latenten Myokardschadens begünstigt.

Die häufige Kombination von Myokardschaden und funktionellem Hirnschaden und umgekehrt (je 39% der entsprechenden Obduktionsfälle.-Tabelle 21) kann nur in der Weise gedeutet werden, daß ein manifester Myokardschaden, offenbar über den pathogenetischen Weg einer Mangel durchblutung des Gehirns, zur Manifestation eines latenten funktionellen Hirnschadens führt.

Diese Befunde und deren Deutung führen uns zu den folgenden Auffassungen über die Organotropie der chronischen Alkoholintoxikation:

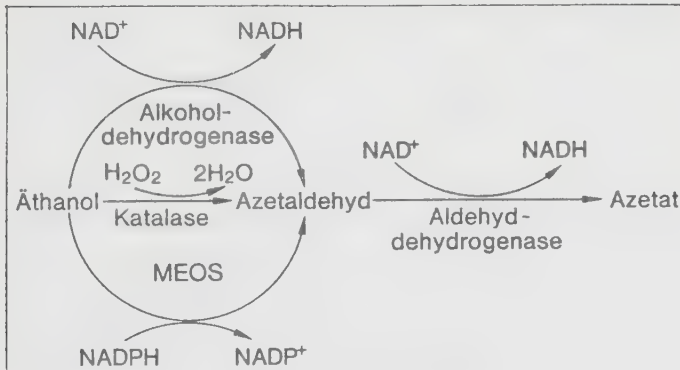
1. die alkoholtoxischen Organschäden an Gehirn, Leber, Pankreas und Myokard entstehen unabhängig voneinander;
2. es besteht eine individuell unterschiedliche, offenbar biochemisch bedingte, Prävalenz der Organotropie;
3. der Leberschaden steht bei Obduktionsfällen zahlenmäßig an erster Stelle; schwere Leberschäden (Fettleber bzw. Leberzirrhose) finden sich bei über 60% der Obduktionen von chronischen Alkoholikern;
4. eine gewisse Syntropie ergibt sich zwischen akuter Pankreasnekrose (47%) bzw. Myokardschaden (57%) und einem schweren Leberschaden;
5. ein deutlicher pathogenetischer Antagonismus besteht zwischen Organschäden der Leber und funktionellen Hirnschäden;
6. im Präfinalstadium eines schweren Leberschadens, einer akuten Pankreasnekrose oder eines Myokardschadens wird die klinische Manifestation eines bis dahin latenten funktionellen Hirnschadens begünstigt.

III. Kausale Genese der chronischen Alkoholintoxikation

Äthanol ist ein Zellgift, dessen Entgiftung zu 80-90 % in den Leberzellen erfolgt. Eine zusammenfassende Übersicht des Äthanol-Metabolismus geben TESCHKE und LIEBER (1978 und 1981b) sowie GELLERT und TESCHKE (1981) (vergl. Abb. 12). Eine eingehende Darstellung des Alkohol-Metabolismus und seiner Beeinflussung durch verschiedene Faktoren hat BODE (1978) veröffentlicht.

Abbildung 12

Äthanol Metabolismus nach TESCHKE und LIEBER (1981 b)



Bei einmaliger Zufuhr von Äthanol werden 50-80 % der Dosis durch die Alkohol-Dehydrogenase zu Acetaldehyd oxydiert. Dabei fungiert der Co-Faktor NAD^+ als H^+ -Empfänger. Die restliche Oxydation des Äthanols übernimmt das im endoplasmatischen Retikulum lokalisierte Mikrosomale Ethanol Oxydierende System (MEOS). Dabei fungiert als Co-Faktor das NADPH - NADP^+ -System. Umfassende Angaben zu diesem Metabolismus wurden auf dem 1. und 2. Internationalen Symposium über "Alcohol and Aldehyde Metabolizing Systems" in

Stockholm (1973) und Pennsylvania (1976) mitgeteilt (THURMANN et al. 1974, 1977, 1978).

Auch die Katalase kann die Oxydation des Äthanol zu Acetaldehyd vornehmen, ist aber quantitativ ohne Bedeutung für den Äthanol-Metabolismus.

Acetaldehyd wird in den Mitochondrien der Leberepithelien durch die Acetaldehyd-Dehydrogenase mit Hilfe des Co-Faktors DPN zu Acetat oxydiert, aus welchen zum Teil Acetyl-CoA entsteht. Im übrigen wird das Acetat extrahepatisch zu CO_2 oxydiert, welches über die Lungen ausgeatmet wird. Die Äthanol-Entgiftung erfolgt bei Männern besser als bei Frauen, da diese nur ca. 35% der Alkohol-Dehydrogenase-Aktivität im Vergleich zum männlichen Geschlecht besitzen. Bei chronischer Alkoholzufuhr kommt es zu einer 2-3fachen Aktivitätssteigerung des MEOS, welche elektronenmikroskopisch mit einer Vermehrung des endoplasmatischen Retikulums verbunden ist. Dadurch wird die Entgiftung des Äthanol begünstigt.

Die Alkohol-Toxizität resultiert wahrscheinlich aus einem Summationseffekt:

1. Über primär-toxische Wirkungen des Äthanol-Moleküls ist wenig bekannt. Experimentelle Ergebnisse sprechen dafür, daß es eine Hemmung der Adenosin-Triphosphatase (ATP-ase) hervorruft, so daß die für den Zellstoffwechsel notwendige Energiegewinnung aus der ATP-Spaltung blockiert wird. Gesichert ist die Interferenz des Äthanol mit der MEOS. Dadurch wird dessen Kapazität für den Metabolismus von anderen Giften und Medikamenten vermindert, so daß bei gleichzeitiger Alkoholzufuhr Akkumulation und Toxizitätssteigerungen resultieren. Ohne zusätzliche Alkoholzufuhr führt die bei chronischen Alkoholikern gesteigerte MEOS-Aktivität zu einem beschleunigten Metabolismus und damit zu einer geringeren Wirkung von Medikamenten bzw. Narkosemitteln. Selbst die Hemmung der Alkoholdehydrogenase durch

Pyrazol und seine Derivate ist beim chronischen Alkoholiker erniedrigt (TESCKE und LIEBER 1981b).

Der gesteigerte Arzneimittelmetabolismus ist auf eine Enzyminduktion von verschiedenen fremdstoffabbauenden Enzymen in der Mikrosomenfraktion der Leber zurückzuführen. KURZ (1982) nennt 4 Ursachen der Interaktion von Arzneimitteln und Alkohol:

- additive bzw. superadditive Wirkung am Rezeptor;
- Hemmung arzneimittelabbauender Enzyme des endoplasmatischen Retikulums bzw. Aktivierung dieser Enzyme durch Enzyminduktion;
- Disulfiramwirkung ("Antabuswirkung");
- Beeinflussung der enteralen Resorption von Arzneimitteln;

2. Sekundär-toxische Wirkungen werden durch den Äthanol-Metaboliten Acetaldehyd ausgelöst. Dieses soll die ATP-ase in weit stärkerem Maße hemmen als Äthanol. Acetaldehyd wird in den Zitronensäure-Zyklus eingeschleust und stört die Funktion und Struktur der Mitochondrien, welche sich in atypische Riesenmitochondrien umwandeln.

TESCHKE (1978) erwähnt die Affinität des Acetaldehyd zu körpereigenen biogenen Aminen. Durch die Kondensation entstehen Produkte nach Art von Alkaloid-Derivaten, welche zellschädigend wirken und möglicherweise zur Auslösung der Sucht in Beziehung stehen.

3. Tertiäre Alkoholwirkungen beruhen auf einer allgemeinen Stoffwechselstörung, die vielfältige Ursachen hat:

So führt Äthanol zu Störungen des Transportes, des intermediären Stoffwechsels und der Verteilung von Kohlenhydraten. Alkoholinduzierte Hypoglykämien entstehen durch Hemmung der hepatischen Glukoneogenese als Folge eines erhöhten NADH_2/NAD -Quotienten, wenn die Glykogenreserven bereits erschöpft sind (ISHII et al. 1978). Hyperglykämische Zustände und eine prädiabetische Stoffwechsellage sind in ihrer Pathogenese ungeklärt.

Störungen des Fettstoffwechsels manifestieren sich klinisch vor allem durch Hyperlipoproteinämien und Leberzellverfettungen (SCHNEIDER und KAFFARNIK 1978). Dabei kommt es vor allem zu einer Vermehrung des triglyceridreichen "Very Low Density Lipoprotein (VLDL) (FREY und FILLIPINI 1978).

Die Alkoholwirkungen auf den Aminosäurestoffwechsel entstehen durch komplexe Wechselbeziehungen zwischen Alkoholmetabolismus, Mangelernährung und pathologisch-anatomischen Veränderungen verschiedener Organe, insbesondere der Leber. So wurden ausgeprägte Störungen des Aminosäure-Stoffwechsels in der Leber beobachtet (SHAW 1978).

Alkoholkonsum führt zu einer Verzögerung der Eiweißsekretion aus der Leber in das Plasma und fördert dadurch die Retention von Eiweißkomponenten, die primär ins Serum ausgeschieden werden müßten (BARAONA 1978).

Der hohe Kalorienwert des Alkohols führt häufig zu einer verminderten Nahrungsaufnahme des chronischen Alkoholikers und damit auch zu einer Mangelzufuhr von Elektrolyten (Na, Cl, Fe, Mg, Ca) und Vitaminen. Häufig besteht ein Defizit an Folsäure. Die Eisenüberladung bei chronischem Alkoholismus gleicht in vieler Hinsicht der Hämochromatose mit Ferritin- und Hämosiderinspeicherung in den Leberparenchymzellen (STREMMEL und STROHMEYER 1981). Die porphyrinogene Alkoholwirkung schließlich führt zu akuten und chronischen hepatischen Porphyrien (DOSS 1978, 1981).

Die Folgen der Mangelernährung werden verstärkt durch eine Maldigestion bei chronischer Alkohol-Pankreatitis und durch Malabsorption infolge der Alkoholschädigung der Dünndarmschleimhaut, verbunden mit einer Verminderung der Wasserresorption. Im Extremfall ergibt sich das Erscheinungsbild des kachektischen und exsikkierten Alkoholikers.

Allgemein bekannt ist die beträchtliche Verminderung der Infektions-Resistenz des chronischen Alkoholikers.

Schließlich ist bekannt, daß wichtige Wechselwirkungen

zwischen Alkoholkonsum und den endokrinen Organen bestehen. Wie diese hormonellen Störungen entstehen, ist noch unbekannt (KLEY et al. 1981). Bei 5 von 8 Probanden kam es nach einem 2-3-wöchentlichen Alkoholkonsum zu einer erhöhten Testosteron-Clearence (GORDON et al. 1976). Liegt bereits eine Leberzirrhose vor, ist die Bindungskapazität des Plasmas erhöht, die Testosteron-Clearence vermindert. Den klinischen Zeichen eines Hyperöstrogenismus mit Feminisierung (Hypogonadismus, Gynäkomastie) entspricht ein nur wenig über der Norm liegender Östrogen-Plasmaspiegel. KLEY (1979) vermutet, daß bei Zirrhose-kranken Alkoholikern neben einer peripheren Konversion von Androgenen auch intrazelluläre Effekte ablaufen, die nicht erklärt werden können.

Äthanol soll auch durch Stimulation der Abgabe von ACTH aus dem HVL eine verstärkte Cortisol-Produktion durch die Nebennierenrinden auslösen und fakultativ zum Morbus Cushing führen (SMALS et al. 1976).

Bei der Erörterung der kausalen Pathogenese der chronischen Alkohol-Intoxikation ist zu berücksichtigen, daß beim Äthanol keine einfache Dosis-Zeit-Wirkung-Relation besteht.

Die Angaben von "Grenzmengen" der Alkoholzufuhr für die Entstehung bestimmter funktioneller und morphologischer Organschäden kann sich nur auf Durchschnittserfahrungen beziehen.

Im Einzelfall kann bereits der chronische Genuß von weniger als 20 g Äthanol pro Tag frühzeitig schwere Organveränderungen auslösen, insbesondere beim weiblichen Geschlecht, während andere Individuen eine 10-fache Äthanol-Dosis lange Zeit ohne wesentliche Organschäden tolerieren.

Die biochemische Basis der individuell unterschiedlichen Alkoholempfindlichkeit ist noch unbekannt. Nur zum Teil dürften dabei quantitative Unterschiede der Alkohol-Ent-

giftung eine Rolle spielen, wobei nicht nur der Alkoholdehydrogenase, sondern auch dem MEOS eine Bedeutung zukommt.

Zu diskutieren sind auch qualitative biochemische Besonderheiten, so daß die Äthanolwirkung auch unter den Gesichtspunkten der Pharmako-Genetik zu betrachten ist. Zur Erforschung genetischer Grundlagen des Alkoholstoffwechsels und damit der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit sowie Organotropie der chronischen Alkoholschäden (s. Abschnitt II) wurde eine Untersuchungsgruppe der Universitäten Erlangen, Hamburg und Würzburg gegründet (Uni-Kurier, Zeitschrift der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg 1978).

IV. Ergebnisse bei Alkoholiker-Obduktionen

Den außerordentlich zahlreichen klinischen Mitteilungen zum Problem des chronischen Alkoholismus stehen nur relativ wenige umfassende Untersuchungen am Obduktionsgut gegenüber.

1. Häufigkeit

Hierzu finden sich nur spärliche Angaben (Tabelle 23).

Tabelle 23

Häufigkeit von Todesfällen mit Alkoholismus im Obduktionsgut

AUTOREN	ORT	SEKTIONS- JAHRGÄNGE	GESAMTZAHL DER SEKTIONEN	%-ANTEIL ALKOHOLIKER
BÖCKER UND SEIFERT	HAMBURG	1964 - 1970	9.703	1 %
CRAIG ET AL.	KALIFORNIEN (USA)	1949 - 1972	35.579	13,3 %
ROSSEL	BERLIN	1962 - 1963	939	12 %
SCHENK UND COHEN	NEW YORK (USA)	1964 - 1967	2.100	4,5 %
SCHWIPPER	NÜRNBERG	1966 - 1974	8.685	1,9 %

Die Angaben in Tabelle 23 sind aus folgenden Gründen nicht miteinander vergleichbar:

Die Bezugszahl für den Prozent-Anteil der Todesfälle mit chronischem Alkoholismus ist bei BÜCKER und SEIFERT (1972) die Gesamtzahl aller Sektionen (einschließlich Säuglinge und Kinder). Die Prozentzahl bei SCHENK und COHEN (1970) bezieht sich auf 97 exzessive Trinker, die bei der Autopsie 20 Jahre und älter waren. Wir berücksichtigen Todesfälle ab dem 16. Lebensjahr.

Der hohe Prozent-Anteil von Alkoholikern im Material von ROSSEL (1969) ist bedingt durch die Selektion in einem gerichtsmedizinischen Institut sowie durch den Einschluß von Todesfällen im akuten Alkoholrausch.

Die Untersuchungen von CRAIG et al. (1980) berücksichtigen alle Todesfälle von über 19-jährigen Patienten, bei denen die behandelnden Ärzte im Sektionsantrag einen Hinweis auf einen chronischen Alkoholismus gegeben hatten; dabei wurden unterschiedliche Kriterien angewandt. Wir sind bei der Auswahl unserer Fälle in analoger Weise vorgegangen. Im Unterschied zu CRAIG et al. (1980) berücksichtigen wir aber nur die Fälle, bei denen die Todesursache im pathogenetischen Zusammenhang mit Organschäden durch chronischen Alkoholismus steht. Diese Fälle sind nur 75% der Fälle mit klinischem Hinweis auf einen chronischen Alkoholismus.

Mit den vorstehend angegebenen Einschränkungen können unsere Ergebnisse annähernd nur mit denen von CRAIG et al. (1980) verglichen werden. Dies gilt insbesondere für die Häufigkeitszunahme von Fällen mit chronischem Alkoholismus (CRAIG et al.) bzw. von Todesfällen durch chronischen Alkoholismus (eigenes Kollektiv).

Im Material von CRAIG et al. (1980) steigt die relative Häufigkeit der Obduktionsfälle "mit Alkoholismus" von ca. 7% im Jahre 1949 auf mehr als das Vierfache (30 %

der Erwachsenen-Sektionen) im Jahre 1972 an.

Im Sektionsmaterial des Pathologischen Institutes der Stadt Nürnberg schwankte der Prozentanteil der Todesfälle durch Folgen eines chronischen Alkoholismus, bezogen auf Sektionsfälle ab dem 16. Lebensjahr in den Jahrgängen 1966 - 1974 (unser Untersuchungsmaterial), zwischen 0,7 % (1967) und 4,5 % (1974). Ab Jahrgang 1972 ergibt sich eine ansteigende Tendenz bis zum Jahrgang 1981 (Tabelle 24). 10 Jahre nach dem ersten ausgewerteten Sektionsjahrgang beträgt der Prozentanteil 1976 (7,5%) das 5,4-fache gegenüber dem Jahre 1966 (1,4%).

Tabelle 24

Häufigkeit von Todesfällen durch chronischen Alkoholismus bei Erwachsenen-Sektionen im Pathologischen Institut der Stadt Nürnberg 1966 - 1981

OBDUKTIONS- JAHRGANG	ZAHL DER ERWACHSENEN	TODESFÄLLE DURCH ALKOHOLISMUS	
		absolute Zahl	in %
1966	1138	16	1,4
1967	1108	8	0,7
1968	1150	16	1,4
1969	958	22	2,3
1970	924	7	0,75
1971	1018	19	1,9
1972	883	20	2,3
1973	889	30	3,4
1974	617	28	4,5
1975	580	26	4,9
1976	653	49	7,5
1977	548	31	5,7
1978	559	41	7,3
1979	648	47	7,3
1980	834	35	4,2
1981	675	43	6,4

Diese Prozentzahlen umfassen nur die Obduktionsfälle, bei denen im klinischen Bericht ausdrücklich ein chronischer Alkoholabusus als anamnestische Angabe erwähnt wurde. Würden wir zusätzlich die Fälle berücksichtigen, bei denen Leberbefunde (stark ausgeprägte Fettleber ohne oder mit portaler Fibrose; Leberzirrhose ohne Hepatitisanamnese) auch ohne Kenntnis der Anamnese auf einen chronischen Alkoholabusus hinweisen, würde sich der Anteil der Fälle mit dem Grundleiden "chronischer Alkoholismus" in den Jahren 1980 - 1982 jeweils um einige Prozentpunkte erhöhen. Bereits BÜCKER und SEIFERT (1972) sind der Meinung, daß die sog. Dunkelziffer von Alkoholikerfällen im Sektionsmaterial relativ hoch einzuschätzen ist.

Die Schwankungen der Prozentanteile von Alkoholismus-Todesfällen in unseren Sektionsjahrgängen (Tabelle 24) dürften wesentlich dadurch bedingt sein, daß bei zahlreichen Fällen von Leberzirrhose ein chronischer Alkoholismus anamnestisch nicht gesichert werden konnte oder diese Angabe durch den Kliniker auf dem Sektionsauftrag nicht vermerkt wurde. Auch Zufälligkeiten bei der Selektion der Obduktionsfälle aus den Sterbefällen können eine Rolle spielen (s. unten). Die ansteigende Tendenz des Prozentsatzes von Alkoholismus-Todesfällen im Sektionsmaterial des Pathologischen Institutes der Stadt Nürnberg ist aber eindeutig erkennbar (Tabelle 24).

Ein Rückschluß aus dem Prozentsatz von chronischen Alkoholikerfällen im Obduktionsgut auf den Anteil des chronischen Alkoholismus im amtlichen Todesursachenregister läßt sich aber nicht ziehen, da nur ein Teil der Fälle in Krankenanstalten verstirbt (in Nürnberg ereignen sich ca. 60 % aller Todesfälle im Städtischen Klinikum). Außerdem wird nur ein Teil der Sterbefälle in Krankenanstalten obduziert. Im Klinikum der Stadt Nürnberg sank die Sektionsquote der Sterbefälle wegen Stellenplatzeinschränkung und

Verkürzung der Arbeitszeit (von 48 auf 40 std/Woche) von ca. 42% in den Jahren 1966 und 1967 über 31% (1971) bis auf 21% (1974) ab. In den Jahren 1975 - 1981 lag die Sektionsquote zwischen 9% und 24%.

Da bei der Auswahl der Sektionsfälle aus den Sterbefällen die klinische Angabe eines chronischen Alkoholismus kein Selektions-Kriterium war, können wir davon ausgehen, daß der Prozentsatz an Alkoholikern auch bei den nicht obduzierten Fällen gleich groß sein dürfte.

2. Sterbealter bei chronischen Alkoholikern

Im Autopsiematerial von CRAIG et al. (1980) liegt das durchschnittlich erreichte Lebensalter aller Fälle (einschließlich des Fallkollektivs "mit chronischem Alkoholismus") bei 63,5 Jahren, im Alkoholiker-Kollektiv dagegen nur bei 53,2 Jahren. Diese Autoren schließen, daß der chronische Alkoholismus die Lebenserwartung um mindestens 10 Jahre verkürzt. In unserem Material (Obduktionsfälle "durch chronischen Alkoholismus") beträgt das Durchschnitts-Sterbealter der 166 Fälle 50,4 Jahre, mit nur geringer Differenz zwischen Männern (50,2 Jahre) und Frauen (51,5 Jahre). Bemerkenswert ist, daß 53% aller Todesfälle bis zum Ende des 50. Lebensjahres, 29% bis zum 40. und 6% bis zum 30. Lebensjahr eintraten. Der jüngste Patient starb mit 19 Jahren an den Folgen des chronischen Alkoholismus. Auch aus klinischen Studien ist die starke Verkürzung der Lebensdauer bei chronischem Alkoholismus bekannt (Lit. bei FILIPPINI 1971 und FEUERLEIN 1975).

3. Geschlechtsverteilung bei Alkoholiker-Sektionen

CRAIG et al. (1980) finden bei 4723 Alkoholiker-Obduktionsfällen eine Prädominanz des männlichen Geschlechts (72,7%). Diese beträgt in unserem Material 85%.

4. Ernährungszustand bei Alkoholiker-Sektionen

Nur ein Drittel unserer Alkoholikerfälle zeigte Untergewicht bis zur extremen Kachexie, fast die Hälfte aber ein Normalgewicht. In 17% der Fälle bestand eine Adipositas. Daraus ist zu schließen, daß eine Mangelernährung eine zwar nicht ganz unbedeutende aber keineswegs überragende Rolle für den tödlichen Verlauf des chronischen Alkoholismus spielt. Dies steht im Gegensatz zu zahlreichen Literaturangaben (Übersicht bei TESCHKE und LIEBER 1981a).

V. Organschäden durch chronischen Alkoholismus

Die Vielfalt der durch Alkoholüberkonsum bedingten Organschäden hat FILIPPINI (1971) in einer Tabelle zusammengefasst (Abb. 1 auf Seite 5). CRAIG et al. (1980) analysierten ihre 4.723 "Alkoholiker"-Obduktionsfälle auf das Bestehen einer erhöhten oder erniedrigten Koinzidenz mit 107 funktionellen oder morphologischen Diagnosen einschließlich von Infektionen. Dadurch wird das Spektrum der "Multisystemerkrankung" durch chronischen Alkoholismus gegenüber der Darstellung von FILIPPINI wesentlich erweitert. In Gegensatz zu Angaben von FEUERLEIN (1975) fanden CRAIG et al. (1980) in Übereinstimmung mit FILIPPINI (1971) aber keine gesteigerte Koinzidenz mit Krebserkrankungen der oberen Verdauungswege und des Magens. Im folgenden werden die wesentlichen Organschäden durch chronischen Alkoholismus eingehend besprochen.

V. 1. Alkoholtoxisch bedingter Leberschaden

Der Leberschaden ist das häufigste und zentrale Thema vieler wissenschaftlicher Veröffentlichungen über Organschäden.

1. 1. Art der Leberschäden

Die Leber reagiert auf die chronische Alkoholintoxikation in unterschiedlicher Weise. Diese Reaktionen und ihre

klinischen Auswirkungen faßten MARTINI und DÜLLE (1965) zum "Alkohol-Leber-Syndrom" zusammen. Durch vergleichende klinische und biopsische Untersuchungen lassen sich heute die nachfolgend aufgeführten Typen dieses Syndroms unterscheiden, für die nach ORTMANS und EISENBERG (1976) unter Berücksichtigung der prozentualen Häufigkeit auch charakteristische biochemische Meßwerte gefunden werden. Es lassen sich die folgenden Hauptformen unterscheiden (1.1.1.-1.1.5.):

1.1.1. Die alkohol-toxische Hepatopathie (WILDHIRT 1977) verläuft klinisch "stumm" oder zeigt die folgende Symptomatik: Druckgefühl in der Lebergegend, Diarrhoe, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Krankheitsgefühl, vermehrte Reizbarkeit. Auch haemolytische Anaemie und chronischer Ikterus können auftreten. Im Serum findet sich eine Hypertriglyceridaemie. Das Verhalten der Transaminasen ist unterschiedlich; die GOT ist meist erhöht. Die Erhöhung der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) ist der sensibelste Parameter; die Zunahme der IgA gilt als pathognomonisch (WILDHIRT 1977 , TESCHKE 1981). Der Hepatopathie liegen die folgenden Schäden zugrunde (a-c):

a) Als Sonderform kann klinisch das sehr seltene ZIEVE-Syndrom mit der folgenden zusätzlichen Symptomatik abgegrenzt werden (LEIBER-OLBRICH 1981): Subfebrile Temperaturen, Husten, Frösteln, anfallsweise haemolytische Anaemie und Ikterus. Der Hepatomegalie entspricht histologisch meist eine Leberzellverfettung bis zum Grade der Fettleber; oder es besteht eine geringe bis mäßige periportale Fibrose oder auch schon eine ausgeprägte Leberzirrhose (WILDHIRT 1977).

Im allgemeinen ermöglicht erst die biopsisch-histologische Untersuchung der Leber eine weitere Typen-Unterteilung im klinischen "Sammeltopf" der alkohol-toxischen Hepatopathie, insbesondere unter prognostischen Gesichtspunkten. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die

histologischen Leberbefunde unspezifisch sind und auch bei andersartig bedingten Schädigungen auftreten. Die histologische Diagnose eines alkohol-toxisch bedingten Leberschadens ist somit nur bei anamnestisch gesichertem Alkoholabusus erlaubt (KORB 1978).

b) Alkohol-toxische Fettleber. Die Fettspeicherung führt zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Hepatomegalie. Histologisch beginnt die überwiegend grobtropfige Leberzellverfettung zentroazinär und bezieht zunehmend die peripheren Läppchenbezirke ein. Neben Fällen mit "reiner" Verfettung finden sich Fälle, bei denen die Verfettung mit weiteren degenerativen Veränderungen kombiniert ist (vergl. c).

In der Literatur wird meist auf den Grad der Verfettung Wert gelegt (KALK 1965, LELBACH 1971, THALER 1962, 1966). Im allgemeinen unterscheidet man zwischen einer Leberverfettung, wenn weniger als 50% des Parenchyms betroffen sind, und einer Fettleber (mehr als 50%). TESCHKE (1981) spricht von einer Fettleber, wenn mehr als 25% der Leberzellen von der Fetteinlagerung betroffen sind.

Neuere biopsische Verlaufskontrollen (KORB 1978) haben aber gezeigt, daß diese Differenzierung prognostisch ohne wesentliche Bedeutung ist. Denn auch extreme Grade der "reinen" Leberverfettung bilden sich nach Alkohol-Karenz innerhalb weniger Wochen ohne Residuen zurück. Die Prognose der "reinen" Leberverfettung bzw. Fettleber ist somit sehr gut.

c) Alkohol-toxischer Leberparenchymschaden. Bei zahlreichen Fällen mit Leberverfettung finden sich histologisch weitere degenerative Veränderungen der Leberepithelien in Form von körniger Eiweiß- sowie Eisenspeicherung, Riesenmitochondrien, Zellschwellung bis zur lytischen Nekrose. Alkoholtoxisches Hyalin (sog. Mallory-Körperchen), Einzelzell-Koagulationsnekrosen (Councilman-Körperchen) sowie intra-

lobuläre Cholestase treten relativ selten auf. Diese zusätzlichen degenerativen Leberzellveränderungen sind wie die Verfettung ohne Residuen rückbildungsfähig. Alkohol-toxisches Hyalin schwindet nach Alkohol-Karenz aber erst nach einigen Monaten. Die Prognose ist bei diesen Fällen zweifelhaft, da in Verlaufskontrollen nicht selten ein Übergang in Leberzirrhose beobachtet wurde.

1.1.2. Die akute alkohol-toxische Hepatitis tritt bei chronischen Alkoholikern nach einem akuten Alkohol-Exzess auf. Sie ist klinisch charakterisiert durch stärkere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, Fieber, Ikterus, Hyperbilirubinaemie und deutlichen Anstieg der Serum-Transaminasen, insbesondere der GOT, sowie der alkalischen Phosphatase und der GGT.

Histologisch finden sich neben den Zeichen der chronischen Parenchymschädigung (unterschiedliche Grade der Verfettung, Riesenmitochondrien) in den Läppchenzentren stark geschwollene Epithelien mit Ballonierung bis zum Typ der sog. Klarzellen. Es kommt zu lytischen Einzelzellnekrosen. Mallory-Körperchen sind deutlich entwickelt. Zwischen den geschädigten Epithelien sammeln sich neutrophile Leukozyten an. Es besteht meist eine intralobuläre Cholestase. Nach der Untersuchung von CHOMETTE et al. (1978) ist die Aktivität der ATP-ase der Leberepithelien enzym-histochemisch vermindert. Das periportale Gewebe bleibt entweder unverändert oder zeigt mäßige monozytäre Infiltration.

Die Prognose der Erkrankung ist unsicher. Einerseits kann nach Alkoholkarenz die Leberentzündung residuenfrei abheilen. Nach schweren Graden der Hepatitis resultiert aber eine feinstrahlige "zentroacinäre hyaline Fibrose" (KORB 1978). Auch im periportal Gewebe kann eine Bindegewebsvermehrung auftreten, welche mit feinen Ausläufern in die

Peripherie der Läppchen einstrahlt (vergl. Typ 4). Andererseits kann sich aus der akuten Hepatitis eine chronische alkoholtoxische Hepatitis (vergl. Typ 3) in Richtung zur Leberzirrhose (vergl. Typ 5) entwickeln.

1.1.3. Die Abgrenzung der chronischen alkohol-toxischen Hepatitis ist umstritten (KLATSKIN 1971, OLDERSHAUSEN 1964 a, SIEDE 1971, WEPLER 1969 b). Histologisch kann man darunter eine Kombination von alkoholtoxischen Parenchymveränderungen, insbesondere in Form der Verfettung oder Fettleber, mit einer Bindegewebsvermehrung und einer mäßigen entzündlichen Reaktion des periportalen Gewebes verstehen. Doch nur in seltenen Fällen imitiert eine chronische Alkoholschädigung der Leber das histologische Bild einer chronisch-persistierenden oder einer chronisch-aggressiven Hepatitis (GOLDBERG et al. 1977).

1.1.4. Alkohol-toxische Fibrose der Leber. Das klinische Bild kann dem der alkohol-toxischen Hepatopathie entsprechen. Eine deutlich ausgeprägte "zentrale hyaline Sklerose" als Abheilungsstadium der akuten alkohol-toxischen Hepatitis kann aber auch bei Fehlen eines zirrhotischen Umbaus der Leber eine portale Hypertension auslösen (GERBER und POPPER 1972).

Histologisch ist die Fibrose unterschiedlich lokalisiert. Einerseits findet sich die feinstrahlige "zentroacinäre hyaline Sklerose", welche auf eine vorausgegangene akute alkohol-toxische Hepatitis hinweist. Andererseits kann die Fibrose als zipfelige fibröse Verbreiterung der periportalen Felder mit relativ scharfer Begrenzung gegen die Leberläppchen bestehen oder in Form einer, auf die Peripherie der Leberläppchen übergreifenden, feinstrahligen Fibrose. Zentroacinäre und läppchenperiphere Fibrose können konfluieren. Die periportale Fibrose findet sich nicht selten bei stark ausgeprägter Fettleber. Dabei können entzündliche Reaktionen des periportalen Gewebes vorhanden

sein oder fehlen. Fälle mit deutlicher entzündlicher periportal-er Infiltration werden von einigen Autoren dem Typus 3 zugeordnet.

Die Prognose der alkohol-toxischen Leberfibrose ist unterschiedlich. Das Frühstadium der intralobulären oder läppchenperipheren Fibrose ist nach Alkohol-Karenz weitgehend reversibel. Die noch jungen kollagenen Fasern werden rasch abgebaut (KORB 1978). Unterbleibt dieser Prozeß, kommt es zum irreversiblen Stadium der Leberfibrose. Diese kann auch ohne entzündliche Komponente zum zirrhotischen Leberumbau fortschreiten (POPPER 1978). Der Befund einer "zentralen hyalinen Sklerose" ist somit als Warnsignal aufzufassen, welches auf das Risiko des Überganges zur Leberzirrhose hinweist (LIEBER 1978, VAN WAES und LIEBER 1977).

1.1.5. Alkohol-toxische Leberzirrhose. Die Zirrhose entwickelt sich meist klinisch "stumm". Nach WILDHIRT (1977) soll eine weißgefleckte Haut an den Streckseiten der Ober- und Unterarme, an den Nates und Flanken für eine alkoholbedingte Zirrhose pathognostisch sein. Auch Hypalbuminaemie und Bromsulphthalein-Retention können auf das Bestehen einer Zirrhose hinweisen.

Unter prognostischen Gesichtspunkten wird heute histologisch scharf unterschieden zwischen Leberfibrose und Leberzirrhose. Diese liegt nur dann vor, wenn ein eindeutiger Umbau der Läppchenstruktur zu Pseudolobuli erkennbar ist. Die Differenzierung läßt sich an Leberpunktaten nicht immer sicher durchführen; entscheidend ist in solchen Fällen der laparoskopische Befund.

Die vollentwickelte Zirrhose entspricht in 80% der Fälle dem Typ der "mikronodulären", nicht selten hepatomegalen Zirrhose mit leicht granulierter Oberfläche, bei der die Knoten den Durchmesser von 1 cm nicht überschreiten. Häufig zeigen die Knoten deutliche Parenchymverfettung, so daß man auch von einer alkohol-toxischen "Fettzirrhose"

sprechen kann. Diese Bezeichnung charakterisiert aber nur den makro- und mikroskopischen Aspekt (WEPLER 1969 a) und darf nicht im pathogenetischen Sinne mißverstanden werden (vergl. den Abschnitt Pathogenese, Seite 94).

8% der Fälle ergeben den sog. postnekrotischen Typ der "makronodulären" Zirrrose, bei der häufig große Narbenfelder entwickelt sind, welche eine grobhöckerige Oberflächenbeschaffenheit bedingen. In 2% imponiert eine beträchtliche Siderose der zirrhotischen Leber. In 10% der Fälle bestehen Mischformen (POPPER 1960).

Die Prognose ist günstiger als bei anderen Zirrroseformen unter der Voraussetzung, daß der Patient den Alkoholkonsum einstellt (POWELL und KLATSKIN 1968).

Die vorstehende Einteilung des chronischen alkohol-toxischen Leberschadens ist noch nicht allgemein anerkannt, beruht aber auf neueren Erfahrungen der histologischen Leberdiagnostik, welche von KORB (1978) umfassend dargestellt wurden.

1.2. Häufigkeit des alkohol-toxischen Leberschadens

1.2.1. Klinische Angaben

Nach WILDHIRT (1977) steht bei der chronischen Hepatopathie das Krankheitsbild der sog. "reinen" Fettleber stark im Vordergrund. Diese ist in 30 - 40% (WILDHIRT 1977), in 39,4% (BÖHLE et al. 1968) bis 50% (HAFTER 1970) der Fälle alkoholbedingt.

Die akute alkohol-toxische Hepatitis ist in der Bundesrepublik extrem selten, tritt aber sehr häufig und meist mit einem letalen Ausgang in den USA auf (WILDHIRT 1977). Der chronische alkoholtoxische Leberschaden manifestiert sich am häufigsten unter dem histologischen Substrat der chronischen alkohol-toxischen Hepatitis (WILDHIRT 1977). Über die Häufigkeit der alkohol-toxischen Leberfibrose bestehen keine gesicherten Angaben.

Die Häufigkeit der alkoholischen Pathogenese von Leber-

zirrrosen wird bei Frauen mit 28%, bei Männern mit 72% der Fälle angegeben (TESCHKE 1981). In Frankreich schätzt PEQUIGNOT (1961) den Anteil der alkoholbedingten Leberzirrrosen auf 80% der Fälle.

Die Angaben über die Häufigkeit der Leberzirrrose in Alkoholiker-Kollektiven schwanken zwischen 1% und 50%. (CREUTZFELDT und BECK 1966, KLATSKIN 1961, LELBACH 1972, MARTINI und BODE 1970, OLDERSHAUSEN 1964 a, SERENY und DEVENYI 1972, THALER 1969). Im allgemeinen erkrankt jeder 12. Alkoholiker an einer Leberzirrrose (JOLLIFFE und JELLINEK 1941). Auffällig ist, daß in den letzten Jahren alkohol-toxische Leberzirrrosen bereits bei 25- bis 35-jährigen Patienten beobachtet werden.

In den westlichen Ländern ist nach dem letzten Weltkrieg allgemein eine beträchtliche Zunahme der Leberzirrrosen zu beobachten, welche auf den stark vermehrten Alkoholkonsum zurückgeführt wird (MARTINI und BODE 1970).

In der Bundesrepublik ist die Mortalität an Leberzirrrose von ca. 8 auf 100.000 Einwohner im Jahre 1950 kontinuierlich bis zum Jahre 1970 auf ca. 23/100.000 angestiegen. Berücksichtigt man nur die männliche Bevölkerung, ergibt sich ein Anstieg der Mortalität im gleichen Zeitraum von 9 auf ca. 33/100.000 (BODE 1976).

Die absolute Zahl der Todesfälle an Leberzirrrose betrug 1977 in der Bundesrepublik 22.000. In den letzten 25 Jahren ist die Todesrate an Leberzirrrose somit auf das Vierfache angestiegen. Diese Zunahme korreliert mit einer Zunahme des Alkoholkonsums von 3,2 l "pro Kopf" der Bevölkerung im Jahre 1950 auf 12,4 l reinen Alkohol im Jahre 1981 (Jahrbuch 1983 zur Frage der Suchtgefahren).

Die enge Beziehung zwischen Häufigkeit der Leberzirrrose und Größenordnung des Alkoholkonsums in einer Bevölkerung wurde auch in anderen Ländern festgestellt. In Frankreich ergab sich 1956 eine Mortalität an Leberzirrrose

von 32,5 Todesfällen auf 100.000 Einwohner. Während der Jahre 1940 - 1945, in denen in Frankreich eine Weinrationierung auf 1 Liter pro Woche bestand, fiel die Zirrhose-Mortalität um 80 %. Sie stieg danach wieder auf die Vorkriegshöhe an (PEQUIGNOT 1961). Über ein ähnlichen "Massenexperiment" berichtet KLATSKIN (1961). In den USA war während der Prohibition von 1916 - 1932 ein starker Abfall der Zirrhose-Mortalität von ca. 14 bis auf ca 7,5/100.000 der Bevölkerung festzustellen. Von 1935 an stieg die Mortalität bis 1960 wieder auf 11,5 pro 100.000 an.

1.2.2. Sektionsstatistische Angaben

Die Angaben sind spärlich. RIVA und WEINER (1960) fanden in einem Sektionskollektiv von 5482 Fällen 331 Leberzirrhosen. 93 Fälle mit "hochgradiger" Zirrhose wurden nach klinischen Unterlagen ausgewertet; dabei ergab sich, daß 60 Fälle (65,2%) auf einen chronischen Alkoholismus zurückzuführen waren. CRAIG et al. (1980) berichten über eine gesteigerte Inzidenz von Leberkarzinomen in ihrem "Alkoholismus"-Kollektiv.

In unserem Sektionskollektiv zeigten nur 7 Fälle (4,2%) keine deutlichen histologischen Zeichen eines Leberschadens, wobei feinere degenerative Veränderungen der Zellen aufgrund der postmortalen Veränderungen nicht diagnostizierbar waren.

43,4% unserer Sektionsfälle ergaben mehr oder weniger ausgeprägte Grade der Parenchymverfettung, welche in 18,1 % (bezogen auf das Gesamt-Kollektiv) bereits mit einer periportal-fibrose kombiniert war.

Bei 52,4% der Fälle bestand eine fortgeschrittene Leberzirrhose, fast immer verbunden mit einer deutlichen makro- oder mikroskopischen Verfettung des restlichen Parenchyms im Sinne des deskriptiven Begriffs der "Fettzirrhose" (50% der Fälle, bezogen auf das Gesamtkollektiv).

Dieser Prozentsatz von Leberzirrhose ist außergewöhnlich hoch im Vergleich zu klinischen Alkoholiker-Kollektiven

(durchschnittlich 8,3%). Im eigenen Sektionsgut fiel auf, daß der Anteil der Zirrhosepatienten in der Altersgruppe zwischen 20 - 40 Jahren mit 52% identisch ist mit dem Anteil der Zirrhose-Fälle in der Altersgruppe über 40 Jahre bis zu dem ältesten Patienten, obwohl angenommen werden kann, daß bei diesen Alkoholikern ein 10 bis 20 Jahre längerer Abusus bestanden hat. Eine eindeutige Erklärung dafür können wir nicht geben. Möglicherweise war der Alkoholkonsum bei den jüngeren Zirrhotikern größer als bei den älteren.

Damit steht der Leberschaden an erster Stelle unter den Organschäden bei den von uns untersuchten Alkoholismus-Todesfällen.

Auf eine Abgrenzung der chronischen alkohol-toxischen Hepatitis haben wir verzichtet, da dieser Begriff umstritten ist. Insgesamt zeigten 23 Fälle ohne Zirrhose deutliche entzündliche Infiltrate im periportal Gewebe. Bei 6 von diesen Fällen imponierte der Befund durch die begleitende Cholangiolenproliferation als chronische Cholangiolitis. Die übrigen 17 Fälle (10,2%, bezogen auf das Gesamt-Kollektiv) können, wenn man will, dem Begriff der chronischen alkohol-toxischen Hepatitis zugeordnet werden; davon imitierte 1 Fall den Befund der chronisch-aggressiven Hepatitis.

1.3. Pathogenese des alkohol-toxischen Leberschadens

Der Metabolismus des Äthanol erfolgt in großem Ausmaß in den Leberepithelien und blockiert 70 - 80% ihrer oxydativen Kapazität. Nach BODE (1978) übt der Äthanolabbau in den Leberepithelien die folgenden direkten oder indirekten biochemischen Wirkungen aus: Hemmung der Fettsäure-Oxydation, des Zitronensäure-Zyklus, der Glukoneogenese, der Albuminsynthese und des Drogen-Metabolismus. Die Synthese der Fettsäuren wird vermindert oder gesteigert. Die Bildung von Ketonkörpern, von Harnsäure und

Porphyrin nimmt zu. Die biochemischen Schädigungsprozesse führen zu elektronenmikroskopischen und schließlich zu lichtoptischen Leberzellveränderungen. Die Blockade der Fettsäure-Oxydation in Kombination mit einer Steigerung der Fettsäure-Synthese führt zur Zellverfettung, besonders in den sauerstoffärmeren Läppchenzentren. Die Mitochondrien werden durch den Äthanol-Metaboliten Acetaldehyd geschädigt; sie zeigen Schwellung und Deformierung (sog. Riesenmitochondrien).

Lytische und Koagulationsnekrosen sind wahrscheinlich die Folge der Hemmung der ATP-ase-Aktivität bzw. der gestörten Mitochondrienstruktur und -funktion. Außerdem sind bei chronischem Alkoholismus zytotoxische Wirkungen autoimmunisierter B- und T-Lymphozyten zu berücksichtigen (FRENCH et al. 1979).

Das endoplasmatische Reticulum proliferiert als morphologisches Substrat der durch Äthanol bewirkten Enzyminduktion im MEOS. Dieser Prozeß ist als Anpassungsphänomen zu deuten.

Das alkoholtoxische Hyalin (Mallory-Körperchen) entsteht wahrscheinlich aus einer Alteration von Mikrotubuli im Zytoplasma (CHOMETTE et al. 1978).

Die intralobuläre Cholestase deutet auf eine fehlerhafte Gallesyntese hin.

Die kausale Genese der alkoholtoxisch bedingten Fibrose und Zirrhose der Leber ist umstritten. FILIPPINI (1971) und THALER (1968) sind der Auffassung, daß die Verfettung mit Einzelzellnekrosen eine Rolle spielt. Dafür könnte sprechen, daß auch trotz Fehlen entzündlicher Veränderungen aus einer "reinen" Fettleber eine Zirrhose entstehen kann. Andererseits findet sich eine Zirrhose auch bei extremen Alkoholgenuß nur in etwa 50% der Fälle, während bei der anderen Hälfte jahrzehntelang nur eine schwere Fettleber ohne zirrhotischen Umbau besteht. Als Erklärung

wird angenommen, daß zusätzliche individuelle, konstitutionelle Faktoren (CHVOSTEK 1922) oder erst zusätzliche Noxen wie interkurrente Allgemeininfektionen oder "sub-toxische Einwirkungen von Stoffwechselprodukten" (LELBACH 1969) die Entstehung der alkoholtoxischen Leberzirrhose auslösen. Diese soll "Folge einer Summationsschädigung" sein.

CHOMETTE et al. (1978) nehmen neuerdings an, daß die Zirrhose indirekt über einen Autoimmunisierungsprozeß entsteht, bei dem das alkoholtoxische Hyalin (Mallory-Körperchen) die Rolle des Antigens spielen soll. Sie beobachteten bei der akuten alkohol-toxischen Hepatitis mit Mallory-Körperchen im Abheilungsstadium eine "tubuläre Entdifferenzierung" der Hepatozyten in der Läppchenperipherie mit begleitender histochemischer Vermehrung der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität an den Zytoplasmamembranen sowie mit einer begleitenden Faserneubildung im periportal Gewebe. FRENCH et al. (1979) konnten nachweisen, daß bei der akuten alkoholtoxischen Hepatitis der Gehalt an T-Lymphozyten in der Leber gegenüber dem peripheren Blut beträchtlich erhöht ist, wenn die Leberepithelien Mallory-Körperchen enthalten. Diese sollen als Antigen die Bildung der T-Lymphozyten stimulieren und bei Kontakt die Lymphozyten zur Sequestration bringen. LEEVY et al. (1975) fanden, daß der Überstand einer gegen Mallory-Körperchen sensibilisierten Lymphozytenpopulation in der Gewebekultur die Inkorporation von Hydroxyprolin in Fibroblasten und damit die Kollagensynthese stimuliert. Dies wird auf die Wirkung von Lymphokinen zurückgeführt, welche aus den sensibilisierten Lymphozyten freigesetzt werden. Schließlich ist eine direkte fibrosierende Wirkung des Äthanol zu berücksichtigen (POPPER 1975 a,b): Äthanol soll die Kollagensynthese stimulieren und die Aktivität der Kollagenase reduzieren; dadurch wird der Faserabbau

gehemmt. In Gegenwart von geschädigten Leberzellen begünstigt Äthanol den Einbau von Tritium-markierten Prolin in das Kollagen.

Über die Relation von Äthanoldosis und Leberschäden bestehen noch Unklarheiten. Einige Autoren (LELBACH 1972, MARTINI und DÜLLE 1965) sind der Auffassung, daß eine Dosis-Zeit-Wirkungs-Relation festzustellen ist:

Die tägliche Äthanol-Grenzmenge für die Entstehung wesentlicher histologischer Leberzellveränderungen wird mit 160 g angegeben. Bei täglichem Genuß von mehr als 200 g entstehen schwere degenerative oder entzündliche Reaktionen, Fibrose oder Leberzirrhose. Hierbei handelt es sich aber nur um grobe Richtwerte; denn auch die Leber reagiert bei chronischen Alkoholikern in absolut individueller Weise. Männer vom CHVOSTEK-Typus (femininer Habitus, geringe Körperbehaarung) sollen für Leberschäden anfälliger sein (KUNTZ 1976). Das Risiko für die Ausbildung einer Leberzirrhose wird nach täglicher Äthanolzufuhr unter 80 g innerhalb eines Zeitraumes von 25 Jahren auf 5% geschätzt (WILDHIRT 1977), nach täglicher Zufuhr von 160 - 170 g über einen Zeitraum von mehr als 20 Jahren auf 50% (LELBACH 1971, THALER 1969) bzw. 61% (WILDHIRT 1977).

Diese Angaben gelten aber nur für das männliche Geschlecht. Bei Frauen wird die Leber schon durch weitaus geringere Alkoholdosen geschädigt. So liegt wahrscheinlich die von einer gesunden Leber tolerierte tägliche Äthanol-Grenzmenge bei 60 g für Männer und bei 20 g für Frauen (TESCHKE et al. 1978).

Neben der individuell unterschiedlichen Äthanol-Toleranz der Leber werden noch weitere Faktoren für die Entstehung des Leberschadens diskutiert. So sollen Beimengungen toxischer Substanzen im Wein die zirrrogene Äthanolwirkung begünstigen. In Weinbaugebieten ist die Zirrhose-Mortalität doppelt so hoch wie in Ländern mit vorwiegenden Biergenuß.

Von LELBACH (1971) wird aber betont, daß nur die absolute Äthanolmenge für die Zirrhoseentwicklung von Bedeutung ist.

Nach BODE (1978) setzt Eiweißmangel die Aktivität der Alkoholdehydrogenase herab und begünstigt damit die Entstehung des Leberschadens. Umgekehrt übt vermehrte Eiweißzufuhr aber keine protektive Wirkung gegen die Entwicklung eines Leberschadens aus.

1.4. Funktionelle Folgen der Leberschädigung äußern sich im Anstieg der Serum-GGT, weniger der GOT, und in einer verzögerten Ausscheidung von Bromsulphthalein. In 30% der Fälle entwickelt sich eine Hyperlipoproteinaemie, davon in 88% vom Typus der "very low density lipoproteins", während die Cholesterinwerte normal oder nur leicht erhöht sind (FREY und FILIPPINI 1978).

1.5. Korrelationen des alkoholtoxischen Leberschadens
Abgesehen von der bekannten Symptome-Kombination bei Leberzirrhose zeigt die Analyse unseres Materials bei einem schweren Leberschaden (Fettleber Typ III und Leberzirrhose) eine häufige Kombination mit sogenannter akuter Leberdystrophie, generalisiertem Ikterus oder intralobulärer Cholestase.

Bei 4 von 87 Fällen mit Leberzirrhose (4,6%) bestand ein primäres Leberkarzinom.

Eine eindeutige Beziehung zwischen Zirrhose und Lebergewicht ließ sich nicht feststellen: von 50 Fällen mit Zirrhose zeigten 18 (36%) ein Lebergewicht von mehr als 2500 g, jeweils die Hälfte dieser 18 Fälle zeigte ein normales Körpergewicht oder Adipositas. Von 12 Zirrhosefällen mit einem Lebergewicht unter 1250 g ergaben 5 Fälle ein Normalgewicht, 7 Fälle Kachexie.

Eine bevorzugte Kombination (mehr als 25% der Fälle) der Leberzirrhose mit anderen alkoholtoxisch bedingten Organschäden bestand nicht (Tab. 21 und 22). Dagegen war eine

Fettleber (Typ III) häufig kombiniert mit akuter Pankreasnekrose oder Myokardschaden oder funktionellen Hirnschäden. Die klinische Diagnose "Leberkoma" bei 34 Fällen beruhte nur in 47% auf einem Leberschaden, in je 26,5% auf Ösophagusvarizenblutung und auf anderweitig bedingten funktionellen Hirnschäden.

V.2. Alkoholtoxischer Pankreasschaden

2.1. Art des Organschadens

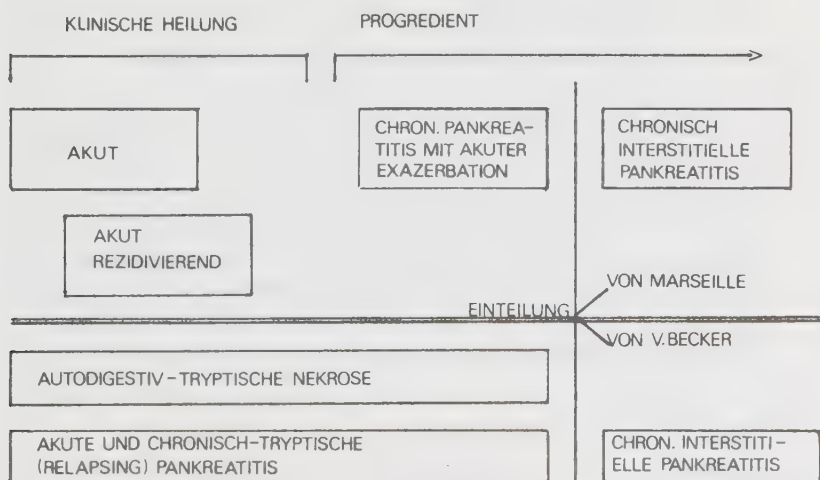
Bereits 1875 beschrieb FRIEDREICH das "Säuferpankreas". 1963 erfolgte in einem von SARLES (1965) in Marseille durchgeführten Symposium die Einteilung der Pankreatitis in

- akute und akut rezidivierende Pankreatitis
- chronische und chronisch-rezidivierende Pankreatitis

Diese Einteilung wurde 1973 von BECKER (Abb.13) unter Berücksichtigung der Ausdehnung bzw. Anordnung tryptischer Nekrosen in folgender Weise modifiziert:

Abbildung 13

Einteilung der Pankreatitis nach SARLES (1965) bzw. BECKER (1973)



2.1.1. Die autodigestiv-tryptische Pankreasnekrose umfaßt große Teile des Organs oder das ganze Pankreas. Subtotale Nekrosen werden bei Überleben des Patienten in Pseudozysten umgewandelt.

2.1.2. Die akute oder chronische tryptische Pankreatitis ist durch disseminierte, kleinherdige Nekrosen charakterisiert, welche den peripheren Verzweigungen des Pankreas-systems (Canaliculi) zugeordnet sind und zum progredienten Parenchymuntergang mit Sklerosierung und fakultativer entzündlicher Reaktion führen.

2.1.3. Von diesen Formen der Pankreatitis trennt BECKER (1973) die chronisch-interstitielle Pankreatitis ohne Nekrosen ab. Hierzu gehört auch die überwiegend alkoholisch bedingte, besonders von SARLES (1972) beschriebene "chronisch-kalzifizierende Pankreatitis".

2.1.4. Atrophie ohne oder mit Lipomatose des Pankreas ist ein häufiger Obduktionsbefund, der keine Rückschlüsse auf eine chronische Alkohol-Intoxikation zuläßt (BECKER 1973).

2.2. Häufigkeit des alkoholtoxischen Pankreasschadens

2.2.1. Klinische Angaben

In einem großen Krankengut wurde die Häufigkeit der akuten autodigestiv-tryptischen Pankreasnekrose mit 5% bis 10% angegeben (CREUTZFELDT et al. 1970).

Nach GOEBELL (1975) treten bis zu 10% aller Fälle mit akuter Pankreasnekrose bei chronischen Alkoholikern auf; in Statistiken aus den USA, Australien und Südafrika liegt dieser Prozentsatz wesentlich höher (25 - 80%).

Über die klinische Häufigkeit der akuten autodigestiven Pankreasnekrose finden sich kaum Angaben. Von DÜRR (1978) werden 17% bis 43% der Fälle mit akuten Pankreatitiden auf einen Alkoholschaden zurückgeführt.

Die Häufigkeit von partiellen Nekrosen ist unbekannt. Unter 39 Patienten mit Pankreas-Pseudozysten war dieser Befund zu 40% die Folge einer alkoholischen Pankreasschädigung (GOEBELL 1969).

Die Häufigkeit der chronischen und chronisch-rezidivierenden tryptischen Pankreatitis in einem größeren klinischen Krankengut (86.000 Patienten) liegt zwischen 0,36% und 1,94% (CREUTZFELDT et al.1970). In einer Literaturzusammenstellung von 1778 Patienten mit chronischer Pankreatitis ergaben sich in 36,6% Anhaltspunkte für eine alkohol-toxische Pathogenese (CREUTZFELDT et al.1970).

Für die Bundesrepublik schwanken neuere Angaben von GOEBELL und SINGER (1978) zwischen 40% bis 60%. Als Extremwerte sind die Angaben von RITTER (1965) und SARLES et al.(1965) anzusehen:

RITTER (1965) konnte nur in 9,2% der Fälle mit chronischer Pankreatitis eine Alkohol-Anamnese erheben; unter den 115 Fällen von SARLES et al.(1965) waren dagegen 99 Patienten chronische Alkoholiker (86%).

Bei der Sonderform der chronischen kalzifizierenden Pankreatitis fanden CREUTZFELDT et al.(1970) einen chronischen Alkoholschaden in 55%, LIEM (1970) in 54% der Fälle.

Während in der Bundesrepublik bei ca. 55% der Fälle mit chronischer kalzifizierender Pankreatitis ein Alkoholschaden als Ursache anzunehmen ist, gilt dies für bis zu 90% der Fälle aus den USA, Südafrika und Südfrankreich (GOEBELL 1975). Besonders häufig war der kalzifizierende Typ der Pankreatitis im Krankengut von SARLES et al.(1965) mit 99%; bei allen Fällen handelte es sich um chronische Alkoholiker. Bei den 60 genauer untersuchten Patienten mit chronischer Pankreatitis von CREUTZFELDT et al.(1970) waren 45 Männer (75%); das Durchschnittsalter der Männer lag mit 40,5 Jahren 1 Jahrzehnt unter dem der Frauen (52 Jahre).

2.2.2. Sektionsstatistische Angaben

BECKER (1973) findet in 19 Sektionsstatistiken aus den Jahren 1950 - 1959 mit 398.000 Fällen ein Auftreten der akuten Pankreasnekrose in durchschnittlich 0,35% (0,15-1%). Die Angaben über die Häufigkeit der chronischen tryptischen Pankreatitis in Sektionsstatistiken sind unzuverlässig, wenn das Pankreas nicht systematisch histologisch untersucht wurde. Je sorgfältiger die Untersuchung erfolgte, umso mehr Fälle wurden entdeckt. Im besonders eingehend untersuchten Sektionsmaterial von BECKER (1973) ergab sich eine Häufigkeit von 5%.

Über die Häufigkeit der akuten alkoholtoxischen Pankreasnekrose bzw. der chronischen tryptischen Pankreatitis finden sich in Sektionsstatistiken im allgemeinen keine verlässlichen Angaben. GOEBELL et al. (1970) geben für Sektionsstatistiken von im Alkoholrausch verstorbenen Patienten eine Häufigkeit von 25 - 50% für "gewebliche Veränderungen im Sinne einer akuten oder chronischen Pankreatitis" an. BÜCKER und SEIFERT (1972) fanden bei 9703 Sektionen der Jahre 1964 bis 1970 in 171 Fällen (1,8%) eine Pankreatitis. Bei 33 Patienten (20%) bestand eine Alkohol-Anamnese. Als Sektionsbefund fand sich einmal eine akute, 11 mal eine chronisch-rezidivierende und 21 mal eine "chronisch-sklerosierende Pankreatitis". CRAIG et al. (1980) berichten über eine erhöhte Inzidenz von akuter und chronischer Pankreatitis sowie von Pseudozysten und Verkalkungen des Pankreas in ihrem "Alkoholismus"-Kollektiv.

Auch über die Häufigkeit der chronischen kalzifizierenden Pankreatitis ergibt sich aus Sektionsstatistiken kein zuverlässiger Anhalt (BECKER 1973).

Unser Sektionskollektiv (166 Fälle) enthält 17 Fälle (10%) mit akuter tryptischer Totalnekrose des Pankreas, 4 Fälle mit Residuen einer älteren ausgedehnten Nekrose. Von diesen 21 Fällen (12,5%) zeigten 4 Fälle zusätzlich Pseudozysten-

bildung als Folge alter abgelaufener Nekrosen. 3 andere Fälle ergaben den Befund einer chronischen disseminierten tryptischen Pankreatitis; 3 weitere Fälle zeigten das Bild einer akuten diffusen eitrigen, z.T. abzedierenden Pankreatitis, für die außer der Alkoholismus-Anamnese keine andersartige Pathogenese bei der Sektion erkennbar war. Der Typ der kalzifizierenden Pankreatitis fehlte in unserem Material.

Insgesamt fanden wir bei 27 Patienten (16% von 166 Fällen) einen schweren akuten oder chronisch-nekrotisierenden oder entzündlichen alkohol-toxischen Pankreasschaden. Hinzu kommen noch 19 Fälle mit bereits makroskopisch auffälliger Atrophie und fibröser Induration des Pankreas, die wir ebenfalls als alkohol-toxisch-bedingt deuten, so daß 46 Fälle (28%) unseres Sektionskollektivs Zeichen eines wesentlichen akuten oder chronischen Pankreasschadens zeigen. Da aber nur bei 22% des Kollektivs eine histologische Untersuchung des Pankreas erfolgte, dürfte der angegebene Prozentsatz des Pankreasschadens zu niedrig liegen. In unserem Material betrifft der wesentliche Pankreasschaden stark überwiegend das männliche Geschlecht (38 von 46 Fällen = 82,6%). Unter 17 Fällen mit akuter diffuser Pankreasnekrose fand sich nur 1 Frau.

Das Lebensalter wird durch einen alkohol-toxischen Pankreasschaden verkürzt; besonders bei der akuten Pankreasnekrose liegt das mittlere Lebensalter mit 43,7 Jahren um 7 Jahre niedriger als in unserem Gesamtkollektiv von Alkoholiker-Obduktionen (50,4 Jahre).

2.3. Pathogenese des alkohol-toxischen Pankreasschadens

Hier ist zu unterscheiden zwischen der akuten und der chronischen Wirkung des Äthanol.

Experimentell führt die akute intravenöse Äthanol-Infusion bei verschiedenen Tierspezies und beim Menschen zu einer Hemmung der Wasser-, Bikarbonat- und Enzymsekretion des

Pankreas (GOEBELL und SINGER 1978,1981).

Bei chronischer Äthanol-Zufuhr ändert das Pankreas nach einigen Wochen seine Funktion; es kommt zu einer gesteigerten Sekretion, insbesondere von Enzymprotein. Dieser Effekt läßt sich mit Atropin inhibieren, so daß es sich offenbar um eine indirekte Pankreasreaktion handelt, bedingt durch einen alkohol-toxisch verursachten erhöhten Tonus der intrapankreatischen Ganglien des Nervus vagus. Dafür spricht, daß die Aktivität der Cholinacetyltransferase als Enzym der Acetylcholinsynthese einen deutlichen Anstieg zeigt (SARLES 1977).

Nach Untersuchungen von PUSCH (1976) tritt bei chronischem Alkoholismus eine qualitative Änderung der Enzymproduktion ein: Die Sekretion von Chymotrypsin steigt stark an, während eine Abnahme der Sekretion von Amylase und Lipase erfolgt. Die Analyse der Trypsinsekretion ist unergiebig. Diese und die folgenden Befunde sprechen für eine primäre toxische Wirkung des Äthanols auf das Acinusepithel des Pankreas: an Gewebsschnitten des Pankreas nimmt die Atmungsrate nach Gabe von Äthanol ab, die Konzentrationsaufnahme von einigen Aminosäuren wird negativ beeinflusst (PUSCH 1976). Auch das Epithel der Acinus-Isthmen wird durch Äthanol beeinflusst: Die Sekretion von Wasser und Bikarbonat nimmt deutlich ab. Dies wird auf eine Interferenz des Äthanols mit der ATP-ase zurückgeführt (PUSCH 1976).

Schließlich soll Äthanol in hohen Dosen eine Hemmung des intrapankreatischen Trypsininhibitors bedingen.

GOEBELL und SINGER (1981) geben eine Übersicht über die Ergebnisse von Tierversuchen bei akuter und chronischer Alkoholfuhr.

Der Schweregrad der chronischen Pankreasschädigung ist abhängig von der Zusammensetzung der Nahrung. Verschlimmernd wirken eine hohe Fett- und Proteinzufuhr ebenso wie ein extremer Proteinmangel (SARLES 1973).

Auch Einflüsse von gastrointestinalen Hormonen werden bei der Pathogenese des alkohol-toxischen Pankreasschadens diskutiert (GOEBELL und SINGER 1981).

Schließlich wird eine genetisch bedingte Konstitution zur Erklärung der Beobachtung herangezogen, daß nur ca. 35-50% der chronischen Alkoholiker asymptomatische, morphologische und funktionelle Pankreasschäden ausbilden (GOEBELL und SINGER 1981).

Die Angaben über die tägliche toxische Grenzmenge des Äthanols für die Entstehung einer "Alkohol-Pankreatitis" sind ähnlich: 60-70 g (ANTONIN und HEINKEL 1981), 80 g (PUSCH 1976), 80 g (GOEBELL und SINGER 1981), 80-120 g (DÜRR 1978). Weiter ist zu berücksichtigen, daß auch beim Pankreas eine individuell unterschiedliche Alkoholempfindlichkeit besteht. Bei disponierten Individuen soll bereits die geringgradige Zufuhr von 20 g/die eine chronische Pankreatitis auslösen (SARLES 1977). Für Frauen wird die kritische Grenzmenge halbiert. SARLES et al. (1976) verneinen eine untere Gefährdungsgrenze, vielmehr steigt das relative Risiko logarithmisch an.

Über die Beziehungen zwischen der oben diskutierten kausalen Pathogenese und der allgemeinen formalen Pathogenese der alkoholtoxischen Pankreasschädigung bestehen die folgenden Vorstellungen:

Aus der Sekretion eines wasserarmen chymotrypsinreichen Bauchspeichels resultiert eine Tendenz zur Eiweißfällung, die sich im Pankreassaft bei chronischer Pankreatitis nachweisen läßt (GOEBELL und SINGER 1981). Mikroskopisch finden sich Eiweißpräzipitate in den peripheren Verzweigungen des Pankreassystems. Die Eiweißkoazervate können verkalken, in einem fortgeschrittenen Zustand röntgenologisch als Nachweis der chronischen Pankreatitis dienen (CREUTZFELDT et al. 1970). SARLES (1977) nimmt an, daß die Sekretion von Lactoferrin im Pankreas die Präzipitation

im Pankreasgangsystem begünstigt. Lactoferrin ist enthalten im Mundspeichel, Bronchial- und Tränendrüsensekret, tritt normalerweise aber nur bei 5-10 % aller Individuen auch im Pankreassaft auf. Es findet sich dagegen sehr häufig bei Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Aus der Verstopfung der peripheren Pankreasgänge ("Proteinpfröpfe") resultiert morphologisch eine herdförmige Atrophie der zugehörigen Acini und ein chronisches Speichelödem (BECKER 1973) mit konsekutiver, fortschreitender Fibrosierung ohne oder mit entzündlichen Reaktionen. Die Sklerosierung des Interstitiums bedingt ihrerseits eine Konstriktion und damit eine zusätzliche Abflußbehinderung an den kleinen Pankreasgängen. Die intrakanalikuläre Saftstauung führt aber nur zu einer chronischen sklerosierenden "Pankreatitis". Für die Ausbildung der disseminierten tryptischen Nekrosen ist ein zusätzlicher Schädigungsstoffwechsel des Acinusparenchyms anzunehmen (BECKER 1973). Hier ist eine noch unbekannte (genetisch bedingte ?) unterschiedliche Alkoholempfindlichkeit des Acinusepithels auf biochemischer Basis zu vermuten.

Aus der allgemeinen formalen Pathogenese können spezielle formalpathogenetische Mechanismen für die verschiedenen Formen des alkoholtoxisch bedingten Pankreasschadens abgeleitet werden:

- a) Die Pankreasatrophie mit Sklerosierung (Pankreaszirrhose) resultiert aus dem unkomplizierten Verlauf eines chronischen alkohol-bedingten Speichelödems.
- b) Die chronische Kalzifizierende Pankreatitis ergibt sich, wenn eine besondere Tendenz zur Kalzifizierung der Eiweißpräzipitate im Gangsystem besteht. Da beim Auftreten dieser Sonderform der Pankreatitis auffallende geographische Unterschiede bestehen, nahm man früher an, daß besondere Alkoholarten wie Absinth, Pernod oder besondere Weinsorten in Südfrankreich pathogenetisch von Bedeutung

sind (GOEBELL 1969). SARLES et al. haben aber bereits 1965 darauf aufmerksam gemacht, daß Patienten mit chronisch kalzifizierender Pankreatitis vor der Manifestation der Erkrankung weitaus mehr Protein und Fett mit der Nahrung aufgenommen hatten als Personen einer gesunden Kontrollgruppe. Diese Beobachtungen konnte GOEBELL (1975) bestätigen: Die Patienten verbrauchten durchschnittlich 4.110 Kalorien (156 g Fett, 325 g Kohlenhydrate, 112 g Eiweiß) gegenüber 2.251 Kalorien (89 g Fett, 263 g Kohlenhydrate, 86 g Eiweiß) im Normalkollektiv. Auch BECKER (1970) führt die röntgenologisch nachweisbaren Mikroverkalkungen bei chronischer Pankreatitis auf den zusätzlichen Faktor einer "hochwertigen Nahrungsaufnahme" zurück. Unerklärbar bleibt, warum die Verlegung der Canaliculi durch verkalkte Präzipitate niemals zu tryptischen Nekrosen sondern nur zur Parenchymatrophie und zur interstitiellen Sklerose (Pankreaszirrhose) führt (BECKER 1973).

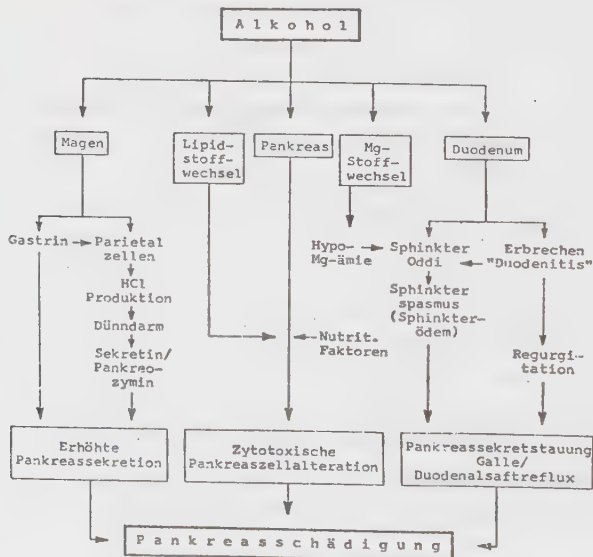
- c) Die chronische tryptische Pankreatitis entsteht offenbar, wenn sich die chronische Sekretabfluß-Behinderung im peripheren Pankreassystem mit einer primären toxischen Äthanol-schädigung des restlichen Acinusparenchyms und einer Hemmung des Trypsininhibitors kombiniert.
- d) Das klinische Bild der akuten (exazerbierten) tryptischen Pankreatitis resultiert nur bei einem vorgeschädigten Organ, wenn zahlreiche disseminierte tryptische Nekrosen gleichzeitig auftreten, etwa nach einem akuten Trinkexzeß des Alkoholikers.
- e) Größere partielle Pankreasnekrosen, welche unter Pseudozystenbildung abheilen können, lassen sich auf den Präzipitat-Verschluß größerer Pankreasgänge in Verbindung mit einer akuten Äthanol-schädigung des zugehörigen Parenchyms zurückführen.
- f) Dagegen ist bei der Pathogenese der akuten diffusen

autodigestiven Pankreasnekrose nach BECKER (1973) eine Kombination von akut verstärkter Saftsekretion mit einer Abflußbehinderung im Ductus Wirsungianus bzw. Santorini und mit einer diffusen Äthanolschädigung des Acinus-Parenchyms anzunehmen.

Für eine akut verstärkte Sekretion des Pankreassaftes soll die durch Äthanol ausgelöste Stimulation des Gastrin-Sekretin/Pankreozymin-Mechanismus eine bedeut-same Rolle spielen. Die Abflußbehinderung des Pankreas-saftes und damit die Safrückstauung in das Interstitium mit Ausbildung des akuten Speichelödems (BECKER 1973) wird auf einen, durch Äthanol ausgelösten, erhöhten Tonus des Sphincter Oddi bzw. auf eine chronisch entzündlich bedingte Papillenstenose (PUSCH 1976) zurückgeführt.

Abbildung 14

Pathogenese der alkoholisch bedingten akuten Pankreas-nekrose nach PUSCH (1976)



Dabei soll der beim chronischen Alkoholiker bestehende Magnesiummangel einen Spasmus begünstigen. Die Enzymaktivierung im gestauten Pankreassaft kann durch den Reflux von Galle und Duodenalsaft erfolgen. Diese Vorstellungen über die Pathogenese der Alkohol-bedingten akuten autodigestiven Pankreasnekrose hat PUSCH (1976) in einem Schema zusammengestellt (Abb.14).

2.4. Funktionelle Folgen des alkoholtoxischen Pankreasschadens

Akute Pankreasschäden manifestieren sich klinisch in der bekannten Symptomatik der morphologisch unterschiedlichen Krankheitsbilder. Die "akute Pankreatitis" tritt bei Alkoholikern aber nur auf, wenn bereits ein chronischer Pankreasschaden besteht. Auch eine exzeßartige akute Alkoholfuhr führt bei einem gesunden Pankreas nicht zur "akuten Pankreatitis" (GOEBELL und SINGER 1981).

Der chronische Pankreasschaden bleibt lange Zeit klinisch "stumm". Doch läßt sich die verminderte Enzymsekretion des Pankreas durch den Sekretin-Pankreozymin-Test erfassen (GOEBELL und SINGER 1981). Nach AMMAN (1979) soll der chronische Pankreasschaden bei Alkoholikern in 3 Stadien verlaufen:

Das Stadium I ist charakterisiert durch Schübe einer "akuten Pankreatitis". Im Stadium II sistieren diese Schübe, während jetzt eine progrediente sekretorische Insuffizienz des Pankreas nachweisbar ist (Sekretin-Pankreozymin-Test und Chymotrypsinbestimmung im Stuhl). Damit ist ein latenter Diabetes mellitus korreliert.

Im Stadium I und II treten auch Komplikationen auf (granulierende Entzündung, Abszess und Pseudozysten des Pankreas; Verschlukterus; Duodenal- und Kolonstenose; Milzvenenthrombose; pankreatogener Aszites). Im Stadium II lassen sich häufig Verkalkungsherde im Pankreas nachweisen.

Im Stadium III finden sich Steatorrhoe, Gewichtsverlust und manifester Diabetes mellitus als Symptome der exo- und endokrinen Insuffizienz infolge fortgeschrittener Atrophie und Fibrose des Pankreas.

Eine chronische Pankreatitis, auch die alkoholisch bedingte Form, führt zu keiner Erhöhung des Risikos für ein Pankreas-karzinom.

Allgemein ist zu betonen, daß alle morphologischen Formen des Alkohol-bedingten Pankreasschadens "unspezifisch" sind und durch verschiedene Noxen hervorgerufen werden können. Dies gilt nach den Feststellungen von GOEBELL und SINGER (1981) auch für die "chronische kalzifizierende Pankreatitis", die früher als alkohol-spezifisch gedeutet wurde (SARLES et al. 1965). Aus dem Auftreten eines Pankreasschadens bei chronischen Alkoholikern kann somit nicht in jedem Fall auf eine Alkohol-Pathogenese geschlossen werden, insbesondere dann, wenn andere pathogenetische Faktoren unberücksichtigt bleiben.

2.5. Korrelationen des alkohol-toxischen Pankreasschadens

Die häufige Koinzidenz der chronischen Pankreatitis mit einem Diabetes mellitus ist klinisch gesichert. CREUTZFELDT et al. (1970) fanden unter 60 Fällen mit chronischer und chronisch-rezidivierender Pankreatitis bei 30 % einen manifesten, bei weiteren 28 % einen latenten Diabetes. Nach HAFTER (1970) beträgt die Koinzidenz durchschnittlich 50 %.

Bei der Alkohol-bedingten chronischen Pankreatitis stellte LIEM (1970) in 23 % seiner Fälle einen Diabetes mellitus fest.

Von unseren 46 Sektionsfällen mit wesentlicher Pankreasschädigung hatten nur 5 Fälle (11%) einen klinisch bereits längere Zeit bekannten Diabetes mellitus. Diese, im Vergleich zu den Literaturangaben nur geringfügige Koinzidenz dürfte zum Teil methodisch dadurch bedingt sein, daß

nicht bei allen Sektionsfällen das Bestehen eines latenten oder manifesten Diabetes auf den Sterbep formularen angegeben wurde.

Die klinisch häufige Koinzidenz von Pankreasschäden und Diabetes mellitus war lange Zeit strittig. Heute besteht kein Zweifel daran, daß der Diabetes mellitus im Stadium III des chronischen Pankreasschadens als Folge der anatomischen Zerstörung des Pankreas mit Inseluntergang auftritt.

Über die Koinzidenz des Pankreasschadens mit Leberzirrhose bestehen in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben. GOEBELL (1969) berichtet über Sektionsstatistiken aus der Literatur, in denen das Zusammentreffen von Pankreatitis und Leberzirrhose mit 36% - 50% angegeben wird. Klinisch fanden GOEBELL et al. (1970) bei 22 Patienten mit einer Alkohol-bedingten Leberzirrhose in 41 % Störungen der Pankreasfunktion.

DÜRR (1978) sieht eine regional unterschiedliche Koinzidenz von Alkohol-Pankreatitis und Leberzirrhose. In Südfrankreich, Südafrika und in der Schweiz war sie nur bei 1-2%, in Westfrankreich dagegen bei 28% der Trinker anzutreffen.

In unserem Material ergab sich bei 46 Fällen mit akutem oder chronischem Pankreasschaden 20 mal (43%) eine Koinzidenz mit Leberzirrhose. Bei 24 Fällen mit akuter oder alter Pankreasnekrose bzw. mit chronisch rezidivierender Pankreatitis fanden wir 8 mal eine Leberzirrhose (33%). Berücksichtigt man die umgekehrte Koinzidenz von Leberzirrhose mit nekrotisierenden Pankreasschäden, fanden wir bei 87 Patienten mit einer Leberzirrhose nur 6 mal (7%) eine akute Pankreasnekrose (Tab. 21, S. 71). Es ergibt sich somit der Eindruck, daß beim chronischen Alkoholismus die Schädigungen der Leber und des Pankreas unabhängig voneinander auftreten und verlaufen (vergl. Abschnitt II der Diskussion-S. 70).

Auch für einen engeren pathogenetischen Zusammenhang zwischen der Alkoholschädigung des Pankreas und der des Magens bzw. Duodenums ergeben unsere Untersuchungen keinen Anhalt.

V.3.Alkoholtoxische Schäden am Magen-Darm-Trakt

Für den Bereich der Mundhöhle und des Oropharynx liegen keine gesicherten Angaben über akute oder chronische morphologische Alkoholschäden vor.

Hochprozentiger Alkohol führt zu einer erhöhten Speichelsekretion, bei chronischen Alkoholikern kommt es darüber hinaus zu einer Erniedrigung des Speichelproteins. Die Folgen sind oft Parotishypertrophien (DÜRR et al. 1975). Wegen der kurzen Passagezeit des Alkohols im oberen Verdauungstrakt sind Angaben über eine Häufung von Mundhöhlenkarzinomen durch alleinigen chronischen Alkoholkonsum zweifelfaft. Chronische Trinker sind fast immer starke Raucher, so daß der zweifachen Noxe allenfalls eine synergistische oder potenzierende Rolle (STEINER 1983) zuerkannt werden kann. Die Ergebnisse einer Doppelblindstudie von KISSIN et al. (1973), in der eine statistisch gesicherte höhere Karzinomfrequenz bei Rauchern und Trinkern nachgewiesen wurde, sind nicht stichhaltig. Die Autoren unterscheiden nicht zwischen den beiden Suchtgewohnheiten. Trotzdem müssen die Trinkgewohnheiten als mitverursachendes Agens im Sinne einer Kokarzinogenese angesehen werden (WYNDER et al. 1957, ROTHMAN und KELLER 1972, KOCH 1974, SINGER 1978). In der Studie von 4723 "Alkoholiker"-Sektionen konnten CRAIG et al. (1980) allerdings keine erhöhte Koinzidenz mit Karzinomen im Mundhöhlenbereich feststellen. Die Angabe eines Grenzwertes von 45 ml Äthanol, bei dem Alkohol als Kokarzinogen wirksam werden soll, erscheint dagegen nicht zu beweisen (SCHOTTENFELD 1979). STEINER (1983) weist auf zwei weitere relevante lokale

Faktoren bei der Entstehung des Mundhöhlenkrebses hin: die mangelnde Mundhygiene und chronisch mechanische Traumen. Diese lokalen Bedingungen scheinen beim Trinker fast immer erfüllt. Der soziale Abstieg des Alkoholikers geht regelmässig mit einer Vernachlässigung der Hygiene einher, es besteht ein verwahrlostes Gebiss und Indolenz gegenüber scharfkantigen Wurzelresten und Restzähnen. In einer Untersuchung derselben Klinik von THUMFART et al. (1978) an 86 Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom wurde neben dem Rauch- und Alkoholkonsum in 44% der Fälle ein mechanischer Reizfaktor festgestellt.

Die Bedeutung chronischer Infekte der oberen Luftwege für die Entstehung des Larynxkarzinoms (STEINER 1979) korrespondiert mit der erhöhten Infektanfälligkeit des chronischen Trinkers (siehe Kapitel III).

Schließlich soll eine systemische Wirkung des Alkohols über eine Leberschädigung zu einer allgemeinen Schwäche der Tumorabwehr führen und zusammen mit einer Fehl- und Mangelernährung das Krebsrisiko des oberen Digestionstraktes erhöhen.

Ösophagus

Morgendliche Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen gelten als Frühsymptome des chronischen Alkoholismus (LUTTEROTTI 1964). Eine akute Ösophagitis wird mit einem bei höheren Blutalkoholgehalt verminderten Ruhedruck des gastro-ösophagealen Sphincter erklärt. Durch den ungenügenden Verschluss des Sphincter kommt es zu zahlreichen Refluxepisodes und Kontakt der Speiseröhre mit Magensäure, Pepsin und Gallensäuren. Diese führen zu einer akuten chemischen Schädigung der Mukosa (BERGES und WIENBECK 1981). Chronische Speiseröhren-Läsionen bei Alkoholikern werden eben-

falls durch eine veränderte Ösophagusmotorik und Säure-reflux erklärt. Das morphologische Substrat ist das sogenannte BARRETT-Syndrom (Brachyendoösophagus). Dabei kommt es zu einer Zylinderepithel-Auskleidung im terminalen Ösophagus, zu entzündlichen Veränderungen und peptischen Ulcerationen, die zu Stenosen führen können (BODE und MENGE 1978). Auf dem Boden dieser Veränderungen soll bei Alkoholikern eine erhöhte Inzidenz von Ösophaguskarzinomen bestehen. Dies konnte aber CRAIG et al. (1980) bei "Alkoholiker"-Sektionen nicht bestätigen.

Klinische oder sektionsstatistische Prozentzahlen über die Häufigkeit der Refluxösophagitis und das BARRETT-Syndrom liegen nicht vor. Die Ösophagusveränderungen im eigenen Sektionskollektiv betreffen Varizen (als Symptom der Leberzirrhose) oder müssen auf therapeutische Maßnahmen (Sondenbehandlung) zurückgeführt werden.

Darm

Klinisch nachweisbare alkoholtoxische Störungen im Dünndarm lassen sich pathogenetisch nicht von der gleichzeitig bestehenden quantitativen und qualitativen Fehlernährung des chronischen Trinkers abgrenzen. Bei Ausgleich der Ernährung verschwinden sie meist auch dann, wenn der Alkoholkonsum fortgesetzt wird. Die wichtigste Störung ist die im Darm verminderte Folsäureaufnahme, die eine gestörte Nukleinsäuresynthese zur Folge hat. Beim Folsäuremangel kommt es zu makrozytären Veränderungen der Dünndarmepithelzellen und zur Reduktion der Zottenlängen. Dadurch ist die resorptive Funktion des Epithels verändert (Malabsorptions-Syndrom). Störungen des Wasser- und Elektrolyt-Transportes sowie Veränderungen der Aktivität der Bürstensaumenzyme sind die Folge (BERGES und WIENBECK 1981). Die Vitamin-B₁₂-Resorption scheint nach neueren Untersuchungen dagegen ungestört (DÖLLE 1981).

Die durch diese Darmveränderungen bedingte Malabsorption wird durch eine möglicherweise ebenfalls vorhandene alkoholbedingte chronische Pankreatitis weiter kompliziert. Im eigenen Kollektiv wurden bei den Sektionen 12 Duodenal-Befunde festgestellt, die nicht im Zusammenhang mit den hier genannten Störungen stehen. Insbesondere waren sie nicht alkoholspezifisch. Lediglich die bei einem Patienten vorliegende nekrotisierende Enterokolitis scheint als "phlegmonöse Enterokolitis" (WIENBECK und STEFENELLI 1978) oft Alkoholiker zu betreffen. Sie steht im Zusammenhang mit einer Infektionsresistenz-Minderung (siehe Kap. III). Am Dickdarm fanden CRAIG et al. (1980) in einem großen "Alkoholiker"-Sektionskollektiv eine erhöhte Inzidenz von Schleimhaut-Adenomen. Analoge Literaturangaben sind nicht bekannt. Auch an unserem Material können wir den Befund von CRAIG et al. nicht bestätigen. Eine vermehrte Häufigkeit der aus den Adenomen entstehenden Dickdarmkarzinome konnten CRAIG et al. aber nicht feststellen.

Magen

3.1. Art der Magenschäden

Bei Alkoholexzessen kann es nicht selten zu einer akuten erosiven Gastritis kommen. Dabei treten Blutungen auf, die insbesondere durch gleichzeitige Einnahme von Medikamenten (Salizylate) lebensbedrohliche Ausmaße annehmen können. Meist verläuft die Blutung jedoch okkult. Histologisch finden sich oberflächliche Mukosadefekte ohne wesentliche entzündliche Begleitreaktionen und ein Schleimhaut-Ödem. Die Veränderungen sind meist über die Fornix-, Korpus- und Antrum-Schleimhaut gleichmäßig verteilt. Unter Alkoholentzug sind die Läsionen innerhalb kurzer Zeit reversibel (BODE und MENGE 1978).

Gelegentlich kann auch ein Mallory-Weiß-Syndrom alkohol-

toxisch bedingt sein. Der morphologische Befund ist durch tiefe Schleimhauteinrisse im Kardiabereich mit Blutung gekennzeichnet. Diese kommen durch eine plötzliche intra-abdominelle Druckzunahme zustande, mit der Mageninhalt in die Speiseröhre gepreßt wird. Dabei kann sich der terminale Ösophagus auf das drei- vierfache Kaliber erweitern (WIENBECK und STEFANELLI 1978). Das Syndrom kommt außer beim Alkoholismus aber auch bei Ösophagus-/Magenkarzinomen, im Gefolge eines irreversiblen Schocks, Verbrauchskoagulopathie und Mikrothrombosierung der Magenwand sowie bei Corticoidbehandlungen vor.

Die Frage, ob chronische Gastritisformen durch Alkohol ausgelöst werden, ist umstritten. WIENBECK und STEFANELLI (1978) betonen, daß ein Beweis für einen Kausalzusammenhang aussteht. Da die chronische und atrophische Gastritis im mittleren und höheren Alter weitverbreitet ist, sei eine Steigerung dieses Prozentsatzes durch Äthanol statistisch nicht nachzuweisen. PALMER (1973) lehnt einen Zusammenhang zwischen Alkoholismus und chronischer Gastritis ab.

Auch die Frage, ob die Entstehung eines peptischen Magenulcus durch akute oder chronische Alkoholfuhr gefördert wird, ist umstritten. Von DÜLLE (1981) wird dies verneint. Doch treten Magenulcera bei chronischen Alkoholikern häufiger auf als in Kranken-Vergleichskollektiven (Vergl. Abschnitt 3.2.).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß typische Alkoholschäden des Magens nicht existieren.

3.2. Häufigkeit alkoholtoxischer Magenschäden

Nach klinischen Untersuchungen sind 8,5 % aller akuten Magen-Darm-Blutungen auf eine erosive hämorrhagische Gastritis zurückzuführen (STROHMEYER et al. 1977). Bei 44% von 117 Patienten mit einer blutenden erosiven Gastritis konnte Alkoholgenuß als alleinige Ursache gefunden werden (SCHMIDT-WILCKE und MARTINI 1975).

Eine morphologisch definierte chronische Gastritis wird bei Alkoholikern häufig festgestellt. HEYMER et al. (1964) berichten über gastrobiopsische und gastroskopische Untersuchungen von DEBRAY et al. und GRAY. Bei 43% der untersuchten Alkoholiker konnten mittelschwere, bei 31% schwere gastritische Veränderungen nachgewiesen werden. In der Studie von GRAY lag bei 45% der Patienten eine Oberflächen- und atrophische Gastritis vor. ROBERTS (1972) fand bei 61 (63%) von 97 histologisch untersuchten Alkoholikern eine "abnormal mucosa", macht aber darauf aufmerksam, daß bei der Mehrheit der Fälle auch die Rauchgewohnheiten für die chronische Gastritis verantwortlich gemacht werden können. Insgesamt sind die Angaben über eine "Alkohol"-Gastritis bei der multifaktoriellen Pathogenese der morphologischen Gastritisbefunde wertlos. So fanden SCHMIDT-WILCKE und MARTINI (1975) bei gastrobiopsischen Untersuchungen an 1006 Patienten keine Korrelation zwischen Gastritis und Alkoholkonsum.

Das Magenulcus wird klinisch bei chronischen Alkoholikern nicht häufiger als in Vergleichskollektiven gefunden (WÜRSCH et al. 1978, DÖLLE 1981).

Für die Beurteilung der Ulcushäufigkeit sind auch die Fälle von Magenresektionen (wegen Ulcus) zu berücksichtigen. SPALLEK (1969) findet in 17 klinischen Literaturmitteilungen Angaben einer Häufigkeit von Magenresektionen zwischen 3,7% und 40% bei 5.590 chronischen Trinkern. In ihrem Alkoholikerkollektiv (800 Fälle) ist die Häufigkeit mit 11,9% etwa 3 mal so hoch wie in einem Vergleichskollektiv (3,8%).

Sektionsstatistische Untersuchungen ergeben unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit des Magenulcus bei chronischem Alkoholismus. CHEY (1972) berichtet über eine Inzidenz von 5,3%. Dies soll der Ulcushäufigkeit in der Gesamtbevölkerung entsprechen. Doch ist dieser Vergleich irrelevant, da ein chronischer Alkoholismus stark überwiegend erst ab der

dritten oder vierten Lebensdekade besteht, während die Gesamtbevölkerung auch die ersten beiden Lebensdekaden umfasst. CRAIG et al. (1980) fanden eine eindeutige Erhöhung der Koinzidenz von Magenulcus und Alkoholismus (ohne Angaben von Prozenten).

In unserem Alkoholiker-Sektionsmaterial ergibt sich eine Häufigkeit des Magenulcus bzw. von Ulcusnarben in Höhe von 7,8%. Eine alte Magenresektion (wegen Ulcus) bestand bei 11,4% unserer Fälle. Insgesamt zeigten somit 19,2% der Fälle Ulcera bzw. Ulcusfolgen. Daraus ergibt sich, daß bei chronischem Alkoholismus ein erhöhtes Magen-Ulcus-Risiko besteht.

Die Häufigkeit einer akuten oder chronischen Gastritis bei Alkoholiker-Sektionen läßt sich nicht ermitteln, da die rasch einsetzenden postmortalen Schleimhautveränderungen die histologische Diagnose einer Gastritis unmöglich machen. Doch war makroskopisch bei 18 von unseren 166 Alkoholikerfällen eine auffällig verdickte Magenschleimhaut nachweisbar. Bei weiteren 19 Fällen (11,5%) fanden sich erosive Veränderungen der Magenschleimhaut.

Ein MALLORY-WEISS-Syndrom wird nur bei 1-2 0/00 aller Sektionen gefunden (MITTERMAYER et al. 1971). Das Syndrom tritt auch bei chronischen Alkoholikern sehr selten auf und fehlte in unserem Alkoholiker-Sektionskollektiv.

3.3. Pathogenese alkoholtoxischer Magenschäden

Nach akuter Einwirkung auf die Magenschleimhaut führt Äthanol dosisabhängig zu einer Stimulierung der Säuresekretion. Schon drei Stunden nach der oralen Aufnahme kommt es zu einer diffusen bis fleckförmigen Rötung der Antrum- und Duodenalschleimhaut. Auf Grund tierexperimenteller Studien nimmt man an, daß nach Alkoholgabe die Mukosabarriere durchbrochen wird und ein Ionenaustausch stattfindet, der durch eine erhöhte H^+ -Ionen-Konzentration akute entzündliche Veränderungen in der Schleimhaut zur

Folge hat (BERGES und WIENBECK 1981).

Ob bzw. über welche Pathogenese Äthanol eine chronische Gastritis hervorruft ist unbekannt. Die Unspezifität der chronischen Gastritis hat bisher verhindert, daß endgültige klinische oder experimentelle Untersuchungsergebnisse über einen Zusammenhang von Alkoholkonsum und chronischer Magenschleimhautentzündung vorgelegt werden konnten. Ebenso wenig gesichert ist heute ein unmittelbarer pathogener Zusammenhang zwischen Magenulcus und chronischem Alkoholkonsum.

Dagegen läßt sich eine gesicherte Einwirkung von Äthanol auf die Magenmotilität nachweisen. Bei niedrigen Alkoholkonzentrationen wird die Magenentleerung beschleunigt, bei höheren Konzentrationen verzögert und trägt damit zu einer längeren Einwirkungszeit der Noxe auf die Mukosa bei (WIENBECK und STEFANELLI 1978).

3.4. Funktionelle Folgen von Magenschäden bei chronischem Alkoholismus

Während die klinische Symptomatik bei akutem Alkoholschaden der Magenschleimhaut eindrucksvoll ist (Übelkeit, Druckgefühl und Brennen im Oberbauch, heftiges Würgen und Erbrechen bzw. Hämatemesis) sind typische funktionelle Magenstörungen durch chronischen Alkoholismus nicht bekannt. Die klinische Symptomatik entspricht, wenn vorhanden, der des chronischen Ulcus oder der chronischen Gastritis. Bei chronischen Alkoholikern mit Magenresektion führt das ungebremste Abfließen des Alkohols über den Magenstumpf in den Dünndarm zu einer schnelleren Resorption und einem steileren Blutalkoholanstieg (BERGES und WIENBECK 1981). HEYMER et al. (1964) glauben sogar, daß die Zweidrittelresektion des Magens mit Sturzentleerung in den Dünndarm die Alkoholverträglichkeit begünstigt. Dadurch sollen suchtgefährdete Alkoholiker die Kontrolle über den Alkoholkonsum verlieren.

3.5. Korrelationen des alkohol-toxischen Magenschadens

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einem Magenulcus und einem Leberschaden (sog. hepatogenes Ulcus) ist umstritten.

SCHREIBER et al. (1964) berichten über eine klinische Häufigkeit des Magenulcus bei Leberzirrhose zwischen 3,9 bis 14,6 %. In ihrem eigenen Material liegt die Ulcus-häufigkeit mit 5,6% eindeutig über der Häufigkeit in einem Vergleichskollektiv (0,7%). Die Autoren sehen in einer vorausgehenden Leberschädigung eine unmittelbare kausale Schrittmacherfunktion für die Entstehung eines "hepatogenen Magenulcus". WOHLGEMUTH und REICHMANN (1965) zitieren eine Reihe von Autoren, welche die gleiche Auffassung vertreten. Auf Grund ihrer eigenen Untersuchungen können WOHLGEMUTH und REICHMANN (1965) die "hepatogene" Entstehung von Magenulcera aber nicht bestätigen.

Im eigenen Sektionsmaterial sind 18 von 27 Fällen mit Magenulcus oder Befund nach Magenresektion (66,7%) mit einem schweren Leberschaden (Fettleber oder Leberzirrhose) korreliert (Tab. 21). Umgekehrt finden sich 13 Ulcus- oder Magenresektionsfälle bei 99 Fällen mit schwerem Leberschaden (13,1%). Aus unseren Ergebnissen kann geschlossen werden, daß in Übereinstimmung mit den klinischen Angaben von SCHREIBER et al. (1964) ein schwerer Leberschaden offenbar die Entstehung eines Magenulcus wesentlich begünstigt. Nur etwa ein Drittel der Ulcusfälle bei chronischem Alkoholismus zeigt keine Korrelation mit einem begleitenden schweren Leberschaden.

V.4. Schäden am ZNS bei chronischem Alkoholismus

4.1. Art der Schäden am ZNS

Nach einer Übersicht von COLMANT (1968) lassen sich die in Tabelle 25 aufgeführten morphologischen Schäden des ZNS unterscheiden und z.T. einer klinischen Symptomatik

Morphologische Schäden des ZNS bei chronischem Alkoholismus und klinische Symptomatik
(nach COLMANT 1968, FEUERLEIN 1981b, SCHRAPPE 1981)

Bezeichnung des Schadens	Lokalisation des Schadens	Morphologie des Schadens			Klinische Symptomatik
		Ganglienzell-Degeneration	Gliöse Proliferation	Besonderheiten	
WERNICKE-Encephalopathie	Umgebung des 3.u. 4. Ventrikels, Corpora mamillaria, massa intermedia, untere Zueihügel, Ufer des 3.u.4. Ventrikels	Ø oder fakultativ gering	Astro- und Mikroglia ++	reichl. kapilläre Proliferation, Mikroblutungen, große Variationen	Klinisch stumm oder KORSAKOW-Psychose-Augenmuskellähmung oder Delirium tremens, vegetative Regulationsstörungen. Prognose: 12-20 % Restitution, 20 % Dauersymptomatik, 50% Residualstörungen
MARCHIAFAVABIGNAMI-Syndrom	Corpus callosum, Marklager des Großhirns, Thalamus	Ø	++ und Bindegewebe		Wesensveränderung, Halluzinationen, Demenz; komplexe neurologische Symptomatik, Kopfschmerzen, Marasmus Prognose: tödlicher Verlauf (2-5 Jahre)
zentrale pontine Myelinolyse	Graue und weiße Substanz im Rückenfuß	Ø	++ Astroglia	Markscheidenschwind mit Fettabbau	klinisch stumm, fakultativ Tetraplegie

.Tabelle 25 (Fortsetzung)

Morphologische Schäden des ZNS bei chronischem Alkoholismus und klinische Symptomatik
(nach COLMANT 1968, FEUERLEIN 1981b, SCHRAPPE 1981)

Bezeichnung des Schadens	Lokalisation des Schadens	Morphologie des Schadens		Klinische Symptomatik
		Ganglienzell-Degeneration	Gliöse Prozesse Besonderheiten	
pontocerebellare Dystrophie	pontine Myelolyse, kombiniert mit Markzungen des Kleinhirns u. disseminierten Gliosen	∅	++	klinisch stumm, fakultativ Tetraplegie
Disseminierte Gliosen	äußere Kniehöcker, Amygdala, Capsula externa u. interna	∅	++ Makro- und Mikroglia	klinisch stumm
Degeneration der Kleinhirnrinde	Bevorzugung des Oberwurms	+ Purkinjezellen		cerebellar-ataktische Symptomatik
Thalamus-Degeneration	bevorzugt Nucl. mediodorsalis u. laterodorsalis, pulvinar	++ und akute Nekrosen	nur reaktive Proliferation der Mikroglia u. protoplasmatischer Astrozyten, danach der faserbildenden Astrozyten	Klinisch stumm, Begleitbefund bei 2/3 der Fälle mit WERNICKE-Encephalopathie
Neuroaxonale Dystrophie	Hinterstrangendkerne	∅	Axon-Auftreibungen	Klinisch stumm

zuordnen. Es handelt sich stark überwiegend um dystrophische Gliosen, zum Teil vom Typ der gliös-spongiösen Dystrophie. Nur bei der Degeneration der Kleinhirnrinde und der Thalamus-Degeneration finden sich primäre Ganglienzell-Degenerationen und akute -nekrosen. Doch sollen "akute Nekrosen" der Purkinjezellen im Kleinhirn nicht intravital entstanden sein (COLMANT 1965).

Insgesamt sind die in Tabelle 25 aufgeführten Schäden des ZNS aber keineswegs spezifisch für einen chronischen Alkoholismus sondern treten auch ohne Alkoholismus-Anamnese auf. Dies gilt auch für die WERNICKE-Encephalopathie: bei ca. einem Drittel der Patienten besteht keine Alkoholismus-Anamnese (PEIFFER 1982).

Die Korrelation zwischen den morphologischen Schäden und der klinischen Symptomatik zeigt starke Variationen.

COLMANT (1965, 1968), HALLEN (1971) und PEIFFER (1982) machen darauf aufmerksam, daß bei der morphologisch definierten WERNICKE-Encephalopathie die typische klinische Trias (KORSAKOW-Psychose; Augenmuskellähmung; Polyneuropathie) nicht sehr häufig ist. Weitaus öfter tritt bei der WERNICKE-Encephalopathie ein Delirium auf.

Neuerdings konnte durch Computertomographien in Reihenuntersuchungen von chronischen Alkoholikern eine deutliche bis stärkegradige Hirnatrophie nachgewiesen werden (zit. nach SCHRAPPE 1981), obwohl korrespondierende neuropathologische Befunde in Form von Zell- oder Gliaveränderungen nicht nachweisbar sind (COLMANT 1965, 1968).

Schließlich sind bei chronischem Alkoholismus eine Reihe von Hirnfunktionsstörungen (vergl. Abschnitt 4.4.) häufig vorhanden, bei denen ein morphologisches Substrat bisher nicht nachgewiesen werden konnte.

4.2. Häufigkeit der Schäden am ZNS

Klinische Angaben betreffen ausschließlich die funktionel-

len Hirnstörungen (vergl. Abschnitt 4.4.). Das Delirium tremens tritt als eigenständiges Krankheitsbild bei ca. 15 % der chronischen Alkoholiker auf (FEUERLEIN 1981b). Das davon abzugrenzende Alkoholentzugsdelir entwickelt sich weitaus häufiger, z.B. nach stationärer Aufnahme von psychisch unauffälligen Patienten zwecks Durchführung einer internistischen oder operativen Therapie. Die Häufigkeit des WERNICKE-Syndroms bzw. des sich aus diesem entwickelnden KORSAKOW-Syndrom wird mit 3 - 5 % bei chronischen Alkoholikern angegeben (FEUERLEIN 1981b). Da die WERNICKE-Symptomatik trotz eindeutig vorhandener morphologischer Hirnläsionen fehlen kann, ist diese Häufigkeit, bezogen auf den neuropathologischen Hirnbefund, ungenau.

Das MARCHIAFAVA-BIGNAMI-Syndrom ist sehr selten, wird klinisch häufig nicht erkannt und tritt vor allem in Ländern mit einem hohen Rotwein-Konsum auf (COLMANT 1968). Die computertomographisch nachweisbare Hirnatrophie (Frontal- und Parietalhirn) mit Erweiterung des Ventrikelsystems findet sich bei etwa 2/3 der chronischen Alkoholiker in Korrelation zum Lebensalter und zur Dauer des Alkoholabusus (zit. nach SCHRAPPE 1981).

Die übrigen in Tabelle 25 aufgeführten morphologischen Hirnschäden zeigen entweder keine oder eine uncharakteristische klinische Symptomatik. Sie werden daher erst durch die spezielle neuropathologische Untersuchung entdeckt. Bei 5738 neuropathologischen Hirnsektionen fand sich die WERNICKE-Encephalopathie in 1,75 %, bei 19 von diesen 61 Fällen aber ohne Alkoholismus Anamnese (PEIFFER 1982). Bei unseren 166 Fällen wurde die Hirnsektion nur in 70 % (116 Fälle) durchgeführt. Dabei zeigten 39 Fälle ein deutliches (unspezifisches) Hirnödem. 16 Fälle (= 13,8 % von 116 Fällen) ergaben makroskopisch eine deutliche Großhirnatrophie mit Erweiterung der Hirnventrikel. Bei 11 Fällen

fanden sich gravierende Hirnbefunde ohne einen unmittelbaren Zusammenhang mit einem Alkoholismus (Tab.12).

Nur bei 27 % unserer Sektionsfälle erfolgten orientierende, histologische Untersuchungen von Proben aus Großhirn, Kleinhirn und Hirnbrücke. Dabei fanden sich 2 Fälle mit typischer WERNICKE-Encephalopathie und 3 Fälle mit cerebellärer Rindenatrophie. Eine statistische Auswertung dieser Ergebnisse ist nicht möglich.

4.3. Die Pathogenese der Schäden am ZNS

Im Gegensatz zu der akuten direkten Alkoholschädigung der Hirnfunktionen sind die morphologischen Schäden beim chronischen Alkoholismus nicht auf einen unmittelbaren Einfluß des Alkohols zurückzuführen.

BRINGMANN (1979) mißt der toxischen Einwirkung von Acetaldehyd eine besondere Bedeutung zu. Daneben werden aber komplexe Einflüsse diskutiert wie die Auswirkungen einer Malabsorption, insbesondere die Verarmung des Organismus an Vitamin B₁ und B₂. Da die klinischen Symptome bei der WERNICKE-Encephalopathie durch hohe Dosen von Thiamin günstig beeinflusst werden, wird in einem unerlaubten Rückschluss vermutet, daß ein Thiaminmangel für die Pathogenese dieser Erkrankung von Bedeutung sei. Doch bleibt das morphologische Substrat der Encephalopathie trotz Therapie bestehen; nur die funktionellen Auswirkungen der morphologischen Läsion werden durch Thiamingaben kuptiert. Nach COLMANT (1968) sind die morphologischen Hirnschäden (Tab. 25) die Folge von "distinkten, zweifellos komplexen pathogenetischen Konstellationen", die nicht nur beim chronischen Alkoholismus bestehen. Die bestimmten typischen Lokalisationen der Hirnschäden deutet er als Ausdruck einer "spezifischen Vulnerabilität", die zu noch unbekannten bestimmten pathogenetischen Konstellationen in engerer ursächlicher Beziehung stehen soll.

Auch die Pathogenese der funktionellen Hirnstörungen

(vergl. Abschnitt 4.4.) ist ungeklärt.

Beim Delirium tremens soll die schwere Hirnstoffwechselstörung durch toxische Eiweißmetabolite (auch ein begleitendes Leberkoma) bedingt sein (MÜTING et al.1973). IRSIGLER et al.(1971) stellten aber auf Grund von leberbiopischen und blutchemischen Untersuchungen fest, daß diese sog."Lebertheorie" des Delirs nicht zu halten ist. Mit dem Delir sind zahlreiche Stoffwechselstörungen verbunden:

Bei Beginn steigen im Serum Indikan und freie Phenole an. Im voll ausgeprägten Delir besteht im Serum eine Erhöhung von Ammoniak, Laktat und freien Phenolen, im Liquor eine Vermehrung der aromatischen Eiweißabbauprodukte (CLARMANN 1980). Es kommt zu einer Erhöhung der Serumtransaminasen, insbesondere der Gamma-GT. Hämoglobin und Hämatokrit sind erniedrigt, die Elektrolyte Natrium, Kalium und Magnesium im Blut vermindert (FEUERLEIN 1981b).

Neurophysiologische und elektroencephalographische Befunde sprechen dafür, daß die dem Delirium tremens zugrundeliegende Hirnstoffwechselstörung noch Wochen nach dem Abklingen der Delir-Symptomatik persistiert (zit.nach SCHRAPPE 1981).

FEUERLEIN (1981b) unterscheidet zwischen dem Alkohol-Delirium (tremens) und dem Entzugs-Delir; andere Autoren (SCHRAPPE 1968, 1981, KASHGARI 1980, HOLZBACH 1981, KANZOW 1983) deuten das Delirium tremens als schwerste Form des Entzugs-Syndroms.

Das Entzugs-Delir deutet ATHEN (1977) als eine Art von Rebound-Effekt: Es kommt zu einer Rückschlagsaktivität derjenigen Hirnstrukturen, die durch die chronische Alkoholfuhr "normalerweise" gehemmt sind. Das Delir wird als Einbruch des Traumschlafes in das Wachbewußtsein interpretiert. Schlaf-EEG-Untersuchungen scheinen diese These zu stützen. Pathophysiologisch soll beim Entzugs-

delir eine Dysbalance im ZNS-Transmitter-System bestehen. Es kommt zu einer erhöhten Aktivität des noradrenergen Systems (ACKENHEIL et al.1978),wahrscheinlich bedingt durch eine Sensibilitätssteigerung der Noradrenalinrezeptoren (FRENCH et al.1977).Damit verbunden ist eine erhöhte Ausschüttung von Katecholaminen,insbesondere von Noradrenalin.Die Elektrolytveränderungen im Blutplasma sind weitgehend identisch mit denen beim Delirium tremens.

Bei der Alkohol-Epilepsie wird ein Zusammenhang mit einer Atrophie des Frontal- und Parietalhirns diskutiert (zit. nach SCHRAPPE 1981): computertomographisch findet sich eine mittel- bis hochgradige Hirnatrophie bei 47 % der Alkoholiker mit Epilepsie,dagegen bei nur 18 % der Alkoholiker ohne epileptische Anfälle (AVDALOFF 1979).Ein sicherer Kausalzusammenhang ist somit nicht nachweisbar.

Bei weiteren psychiatrischen Symptomenkomplexen (vergl. Abschnitt 4.4.)ist ein morphologisches Hirnsubstrat bisher nicht bekannt.Bei der chronischen Alkohol-Halluzinose werden ähnliche pathogenetische Faktoren vermutet wie beim Alkohol-Delir (FEUERLEIN 1981b).

Für alle morphologischen und funktionellen Hirnschäden bei chronischem Alkoholismus gilt,daß alle damit verbundenen hirnphysiologischen und somatischen Veränderungen entweder nur Folge oder Begleiterscheinung,im besten Fall nur auslösende Faktoren der neurologisch-psychiatrischen Symptomatik sind.

Völlig unbekannt ist das pathogenetische Bindeglied,das bei chronischer übermäßiger Alkoholfuhr die morphologischen oder funktionellen Hirnschädigungen verursacht.

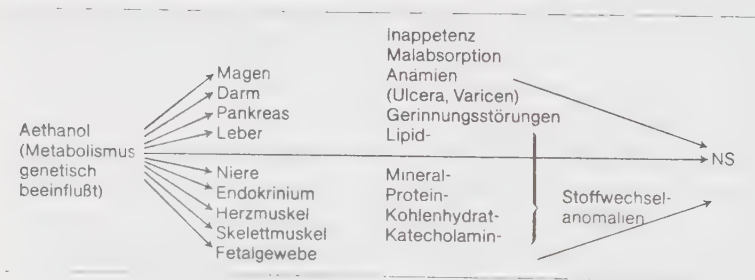
In dieser Hinsicht werden als biochemische Grundlagen Veränderungen im Lipid- und Fettsäurestoffwechsel diskutiert,da diese unmittelbare Auswirkungen auf den Aufbau und die Funktion der Zellmembranen und die Membranen der intrazellulären Organellen haben (PEIFFER 1982).

Beim Energiestoffwechsel wird eine Beeinflussung durch Thiamin angenommen. Die Rolle des Magnesiums ist noch nicht geklärt.

Die Fülle der sich gegenseitig beeinflussenden Störungen mit ihren Folgen für das zentrale Nervensystem hat PEIFFER (1982) anschaulich in einer Graphik zusammengestellt:

Abbildung 15

Schädigungsfaktoren des chronischen Alkoholismus auf das Nervensystem nach PEIFFER (1982)



Die vorstehende Graphik zeigt aber lediglich, daß die wesentlichen pathogenetischen Bindeglieder zwischen der chronischen Äthanolzufuhr und der Entstehung der morphologischen und funktionellen Hirnschäden noch unbekannt sind. Da diese bei chronischen Alkoholikern keineswegs obligat auftreten, dürfte eine noch unbekannte genetisch bedingte besondere biochemische Konstellation des Allgemein- bzw. des Hirnstoffwechsels (wie bei den anderen alkohol-bedingten chronischen Organschäden) die Hauptrolle spielen (PEIFFER 1982).

4.4. Funktionelle Folgen

Funktionelle Hirnstörungen bei chronischem Alkoholismus manifestieren sich am häufigsten als Delirium tremens (Alkohol-Delir), bei andauerndem Alkoholabusus (Kontinui-

tätsdelir). Dieses, im angelsächsischen Sprachgebrauch auch SAUNDERS-SUTTON-Syndrom genannt, ist im klinischen Vollbild leicht diagnostizierbar und von den beiden anderen met-alkoholischen Psychosen Prädelir und Alkohol-Halluzinose abgrenzbar (HEIMANN und NAUMANN 1981).

Klinisch (FEUERLEIN 1981b) besteht eine motorische Unruhe, die sich bis zur schweren Erregbarkeit steigern kann. Bei den neuropsychiatrischen Störungen fällt ein grobschläch-iger Tremor und eine zeitliche und örtliche Desorientierung auf. Das Vegetativum ist stimuliert (Tachykardie, Blut-druckanstieg, Fieber), die Stimmung ängstlich oder eupho-risch bis zur Albernheit. Es bestehen vorwiegend visuelle Halluzinationen. Das EEG ist pathologisch verändert (SCHRAPPE 1981).

Die Letalität beträgt nach einer Literaturübersicht von WIESER (1965) 0 - 33%, WYSS (1960) nennt 10 - 13%. SCHEID und HUHN (1958) geben für 182 Delirfälle einen Anteil von 13 % an. In neueren Arbeiten und seit Einführung des Clo-methiazols (Distraneurin^R) zur Behandlung des Delirs werden nur noch 2-6 % tödliche Verläufe gefunden (HUFFMANN 1982). HEIMANN und NAUMANN (1981) nennen bei intensivmedizinischer Betreuung nur noch eine Letalität von 1 %.

Beim Alkohol-Entzugssyndrom stehen im Vordergrund der kli-nischen Symptomatik Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakt (Appetitlosigkeit, Brechreiz, Erbrechen, Magenbeschwerden, Durchfälle), Tachykardie und EKG-Veränderungen sowie vege-tative Störungen (Hyperhidrosis, Schlafstörungen mit Alp-träumen) (FEUERLEIN 1981b). Hinzu kommen neurologisch-psych-iatrische Symptome ähnlich wie beim Alkoholdelir (Delirium tremens) und EEG-Veränderungen (FEUERLEIN 1981b, SCHRAPPE 1981).

Auch für die Alkohol-Epilepsie (vergl. Abschnitt 4.3.) existiert kein sicheres neuropathologisches Substrat. Diese tritt fast ausschließlich bei Abstinenz-Situationen auf.

Der Alkoholismus ist heute in der Bundesrepublik die Hauptursache der Spätepilepsien (KOUFEN 1982), die zu 90 % symptomatisch bedingt sind. Spätepilepsien sind bei Männern zu 40 %, bei Frauen zu 10 % (Durchschnitt 30 %) Alkoholismus-bedingt (NEUNDÖRFER et al. 1979).

Als weitere funktionelle Hirnstörungen sind die folgenden psychiatrischen Syndrome zu erwähnen: chronische Alkohol-Halluzinose, alkoholischer Eifersuchtswahn sowie das sehr häufige Psychosyndrom mit Veränderung der Persönlichkeit (SATTES 1977, FEUERLEIN 1981b).

4.5. Korrelationen der morphologischen und funktionellen Hirnschäden

Signifikante Beziehungen der Hirnschäden zu anderen Alkoholismus-bedingten morphologischen oder funktionellen Organschäden sind nicht bekannt. Dies gilt insbesondere für die Korrelation zwischen Delirien und Leberschäden. ATHEN (1977) verweist auf die unerklärbare Diskrepanz, daß bei hochgradiger Leberzirrhose nur abortive Delirien und umgekehrt schwere Delirien bei nur geringgradiger Leberverfettung auftreten können. Auch GRÜNBERGER et al. (1970) finden keine Korrelationen zwischen Leber- und Hirnschädigungen. Auch unsere Untersuchungen (Tab. 14) ergeben hierfür keinen Anhalt.

Dagegen besteht in der Literatur Übereinstimmung darüber, daß interkurrente Infektionen ein Alkohol-Delir auslösen können (sog. Okkasionsdelir). Im eigenen Sektionsmaterial verstarben von 46 Patienten mit der klinischen Angabe einer funktionellen Hirnstörung 22 Fälle an einer Infektion, vorwiegend an ausgedehnten Pneumonien.

V.5. Schäden am peripheren Nervensystem bei chronischem Alkoholismus

5.1. Art der Schäden

Klinisch werden die Schäden unter dem Begriff der alko-

holischen Polyneuropathie zusammengefasst. Histologisch, elektronenoptisch und durch EMG-Untersuchungen lassen sich zwei unterschiedliche Schädigungsformen unterscheiden (BISCHOFF 1971):

a) bei primär axonaler Degeneration kommt es elektronenmikroskopisch zu einer Verdichtung, Verklumpung und schließlich Auflösung der Neurofilamente. Damit ist häufig eine primäre Proliferation vesikulärer Strukturen des endoplasmatischen Retikulums verbunden. Erst sekundär folgen ein Markscheidenzerfall und reaktive Bündelungen Schwann'scher Zellen. Elektromyographisch findet sich eine fast normale Nervenleitgeschwindigkeit (HALLEN 1971, SCHRAPPE 1981).

b) Die primäre segmentale Markscheidendegeneration ist bereits histologisch nachweisbar; dabei bleibt der Achsenzylinder zunächst erhalten. Elektronenmikroskopisch finden sich alle Übergänge bis zur vollständigen Demyelinisation. Die für den Abbau verantwortlichen Schwann'schen Zellen enthalten zirkuläre Abbaustrukturen des Myelins. Bei dieser Degenerationsform ist die Nervenleitgeschwindigkeit deutlich verlängert (HALLEN 1971, SCHRAPPE 1981).

Außerdem fand BISCHOFF (1971) Fälle mit einer Kombination von (gleichzeitiger) Axon- und Markscheidendegeneration. Die Degeneration des retrobulbären Teils des Nervus opticus entspricht dem Typ der primären Markscheidendegeneration (NAUMANN und APPLE 1980). Diese betrifft den axialen Abschnitt des Nerven. Sekundär kommt es zu einer Atrophie der Axone sowie zu einer reaktiven Gliose und Fibrose.

5.2. Häufigkeit der Polyneuropathie

Bei etwa einem Drittel aller Polyneuropathie-Patienten, die in neurologischen Kliniken oder Polikliniken behandelt werden, ist der Alkoholismus die Ursache (NEUNDÖRFER und NIEMÖLLER 1981, SCHRAPPE 1981).

Die Häufigkeit der alkoholischen Polyneuropathie bei chroni-

schen Trinkern gibt WIESER in seiner Literaturübersicht (1965) mit 4-20% an. Auch BISCHOFF (1971) findet das Krankheitsbild bei 20% der Trinker. Über die prozentuale Häufigkeit des axonalen bzw. des Markscheiden-Degenerationstyps bestehen keine Angaben, da eine eindeutige Klassifizierung nur mit Hilfe der Elektronenmikroskopie möglich ist. Bei den 11 Fällen von BISCHOFF (1971) finden sich zu etwa je einem Drittel beide und die kombinierte Form der Nervenfaserver-Degeneration. Über die Häufigkeit der alkoholisch bedingten Opticus-Degeneration machen NAUMANN und APPLE (1980) keine Angaben.

Zahlen über die Häufigkeit von Nerven degenerationen im Sektionsgut, insbesondere bei Alkoholikern, konnten wir in der Literatur nicht auffinden. Auch bei den eigenen Sektionsfällen wurden periphere Nerven nur sporadisch histologisch untersucht (9 von 166 Fällen). Nur bei 4 Fällen fanden sich deutliche Markscheidendegenerationen. Eine axonale Degeneration konnten wir mit der zur Verfügung stehenden histologischen Methodik nicht nachweisen. Wie oft bei den eigenen 166 Alkoholiker-Sektionsfällen klinisch eine Polyneuropathie bestanden hat, konnten wir nicht feststellen, da nicht alle Krankengeschichten zur Verfügung standen. Bei der Durchsicht der Krankengeschichten von 45 Patienten mit Myokardschaden ergab sich, daß eine klinisch bekannte Polyneuropathie nur selten auf den Sektionsanforderungs-Formularen angegeben wird.

5.3. Pathogenese der Polyneuropathie

Für die Entstehung der primären axonalen Degeneration sollen Metaboliten, die aus dem exzessiven Alkoholabbau anfallen, die wesentliche Rolle im Sinne einer unmittelbar toxischen Wirkung spielen, insbesondere die Brenztraubensäure und ihr Aldehyd sowie das Acetaldehyd (BISCHOFF 1971, FEUERLEIN 1975, NEUNDÖRFER und NIEMÖLLER 1981, SCHRAPPE 1981).

Dagegen wird die kausale Pathogenese der primären Markscheidendegeneration auf eine Fehlernährung bzw Malabsorption zurückgeführt, wobei eine Verarmung des Organismus an Thiamin bzw. anderen Vitaminen des B-Komplexes von wesentlicher Bedeutung sein soll (BISCHOFF 1971, SCHRAPPE 1981, REISNER 1982). Klinisch scheint der Thiaminmangel bei Alkoholikern mit Neuropathien gesichert: er wurde bei 86,2 % von Alkoholikern mit Neuropathien gefunden, auch bei 44% der Alkoholiker ohne Polyneuropathie (FENNELLY et al. 1964). Doch ist der Thiaminmangel offenbar nicht die alleinige Ursache der Markscheidendegeneration: WIECK stellte bereits 1955 in seinem Übersichtsreferat fest, daß auch bei der Beri-Beri-Polyneuropathie keine reine B₁-Avitaminose vorliegt. Die primäre Markscheidendegeneration am nervus opticus ordnen NAUMANN und APPLE (1980) pathogenetisch in die Gruppe der nutritionalen "Amblyopie" ein.

5.4. Funktionelle Folgen der Nervendegeneration

"Insgesamt zeigt die alkoholische Polyneuropathie ein buntes klinisches Bild", betreffend die subjektiven Beschwerden und objektiven Befunde (SCHRAPPE 1981). Zuerst treten sensible Reizerscheinungen (Spontanneuralgie, Paraesthesien, Kältesensationen, Muskelkrämpfe) auf. Hinzu treten Gehunsicherheit und Muskelschwäche, Abschwächung der Eigenreflexe sowie vegetative Störungen (Vasomotorik, Hyperhidrosis, Ödeme und trophische Ulcera an den Füßen) (BISCHOFF 1971). Über die Bedeutung des Brennschmerzes an den Füßen ("burning feet") als charakteristisches Initialsyndrom (REISNER 1982) bestehen konträre Auffassungen. Nach BISCHOFF (1971) tritt dieses Symptom nur bei 12% der Fälle auf. Ein Rückschluß aus der klinischen Symptomatik auf den Typus der Nervenfaserdegeneration (primär axonale oder Markscheidendegeneration) ist nicht möglich. Doch fand BISCHOFF

(1971) bei seinen Fällen mit primär axonaler Degeneration eine geringergradige Ausbildung der klinischen Symptomatik. Die Markscheidendegeneration des Axialbündels des nervus opticus führt nur zu einem, oft subjektiv nicht bemerkten, zentralen Skotom, nicht zu einer totalen Amaurose.

5.5. Korrelationen der Polyneuropathie

Die alkoholische Polyneuropathie ist häufig korreliert mit cerebralen Syndromen wie dem WERNICKE- bzw. KORSAKOW- und dem organischen Psychosyndrom (BISCHOFF 1971, SCHRAPPE 1981).

In unserem Sektionsmaterial fand sich eine Polyneuropathie bei 22% von 46 Patienten mit einer Alkoholmyokardiopathie.

V.6. Myokardschaden bei chronischem Alkoholismus

6.1. Art des Organschadens

Bei chronischen Alkoholikern können pathogenetisch und symptomatisch unterschiedliche Myokardschäden auftreten. Nach heutigen Erkenntnissen kann die "Alkoholismus-Myokardiopathie" (AMP) in die folgenden Typen gegliedert werden:

1. Akute Alkoholismus-Myokardiopathie

1.1. Beri-Typ (feuchte Form, häufig kombiniert mit Polyneuropathie)

1.2. Kobalt-Bier-Typ

2. Chronische (hypertrophische) Alkoholismus-Myokardiopathie

3. Kombinationstyp der akuten und chronischen AMP

Alle Typen der AMP werden dem heute gebräuchlichen Myokardiopathie-Begriff zugerechnet. Darunter versteht man Erkrankungen des Herzmuskels (nicht selten kombiniert mit Veränderungen des Endo- und Pericard) verschiedener Pathogenese, bei denen koronare, hypertensive, pulmonale valvuläre oder angeborene Fehlbildungen als Ursache der

Myokardveränderungen auszuschließen sind (GROSSE-BROCK-HOFF 1971).

Nach der heute überwiegend üblichen Einteilung der Myokardiopathien unter haemodynamischen Gesichtspunkten gehört die AMP zum Typ der kongestiven (dilatierten) Kardiomyopathie (SHANOFF 1972, KÜBLER et al. 1976, OLSEN 1976, 1978).

Unter Berücksichtigung ätiologischer Gesichtspunkte sind die Typen der AMP zu den "sekundären" Kardiomyopathien zu rechnen (Untergruppen: toxische bzw. nutritiv-metabolische Störungen) (MEYER 1969, GROSSE-BROCKHOFF 1971, KOCHSIEK 1976).

Historisch gesehen stand zunächst der chronische Myokardiopathietyp des Alkoholismus-Herzschadens im Vordergrund. Dabei handelt es sich um die sog. idiopathische dilatative Herzhypertrophie, welche seit mehr als 100 Jahren mit unterschiedlicher Bezeichnung (SANDERS 1970) bekannt ist. Als Ursachen wurden von einigen Autoren (Literatur bei SANDERS 1970, MEISTER 1976) angenommen: körperliche Überanstrengung, Rauchen, psychischer Streß, erhöhtes Blutvolumen ("Plethora vera"), sexueller Exzeß.

NIEMEYER (1865) äußerte erstmals den Verdacht, daß ein Zusammenwirken von alkohol-toxischen Wirkungen mit einer Plethora die Ursache der sog. idiopathischen Herzhypertrophie sein könnte. Auch OPPOLZER (1866) vermutete einen ursächlichen Zusammenhang mit übermäßigem Bier- und Weinkonsum. Allgemein bekannt wurde die Annahme einer alkohol-toxischen Pathogenese durch die Mitteilung von BOLLINGER (1884) über das "Münchner Bierherz". AUFRECHT (1895) bezeichnete diesen Herzschadentypus als "Myokarditis", obwohl entzündliche Veränderungen nicht nachweisbar waren. 1930 inaugurierte LAUBRY den Begriff "Myocardie".

In den ersten 5 Jahrzehnten unseres Jahrhunderts trat dann der akute Typ der AMP (vergl. 1.1.) in den Vorder-

grund des klinischen Interesses: 1906 berichtete STEELL bei chronischen Alkoholikern von Myokardveränderungen, die Ähnlichkeit mit denen bei der Beri-Beri-Erkrankung zeigten. Insbesondere nach der Veröffentlichung von AALSMEER und WENCKEBACH (1929) über das "Beri-Beri-Herz" wurde die akute Form der AMP lange Zeit als "okzidentale Beri-Beri-Erkrankung" bewertet (WEISS und WILKINS 1937, KANTHER 1964).

1946 berichten BLANKENHORN et al. aber über AMP-Fälle, bei denen durch Vitamin B₁-Medikation keine wesentliche Besserung der Herzinsuffizienz bewirkt werden konnte. Auch BENCHIMOL und SCHLESINGER (1953) sowie BRIGDEN und ROBINSON (1964) machten darauf aufmerksam, daß neben dem Beri-Beri-Typ noch eine andere, Thiamin-resistente Form der AMP besteht. Bereits EVANS (1961, 1964) hatte 3 Typen des Herzschadens bei chronischen Alkoholikern herausgestellt (Typen 1.1., 1.2. und 1.3). 1970 gab SANDERS eine umfassende Literaturübersicht über die klinische Symptomatik, die pathologische Anatomie, Histologie, Histochemie und über elektronen-mikroskopische Befunde bei der chronischen Alkoholismus-Myokardiopathie. Außerdem berichtete SANDERS eingehend über den akuten AMP-Typ 1.2. Dieser, im hohen Prozentsatz tödliche AMP-Typ wurde bedingt durch den Konsum von Bier, welches zwecks Schaumstabilisierung einen Kobaltzusatz enthielt. Die "acute epidemic alcoholic cardiomyopathy" wurde 1965/66 in Quebec (Kanada), 1964-1966 in Omaha (USA) sowie 1965 in Belgien beobachtet (WINK und BRETT 1976). Seit etwa 1970 wurden kaum noch Fälle vom sog. Beri-Beri-Typ der AMP veröffentlicht. Nach allgemeiner Auffassung spielt diese, durch Thiamin-Mangel bedingte akute AMP heute keine Rolle mehr (KUHN 1981). Im Vordergrund des klinischen Interesses steht der chronische Typ der AMP, auf welchen im deutschsprachigen Schriftum erstmals LUTTEROTTI (1969) aufmerksam machte.

Die histologische Befunderhebung am Myokard erfolgte bei unseren Fällen ohne Kenntnis der Veröffentlichung von EVANS (1964). Aufgrund der histologischen Veränderungen kamen wir aber zu der gleichen Gruppen-Einteilung. Da bei allen Typen der AMP eine unmittelbare toxische Äthanolwirkung nicht erwiesen ist und wahrscheinlich nur als eine von mehreren pathogenetischen Bedingungen fungiert, sprechen wir nicht von einer alkohol-toxischen, sondern nur von einer (bei) Alkoholismus (fakultativ auftretenden) Myokardiopathie (AMP).

6.1.1. Akute Alkoholismus-Myokardiopathie (Beri-Beri-Typ)

Der pathologisch-anatomische Befund wurde von zahlreichen Autoren beschrieben (AALSMEER und WENCKEBACH 1929, BENCHIMOL und SCHLESINGER 1953, EVANS 1964, KANTHER 1964, MÜSSLACHER 1973, WINK und BRETT 1976).

Das rechte Herz ist beträchtlich dilatiert. Trotz Dilatation kann eine auffällige Verdickung des Myokard bestehen. Histologisch fehlt eine Hypertrophie der Herzmuskelzellen. Die Wandverdickung der rechten Kammer resultiert im wesentlichen aus einem beträchtlichen interstitiellen Ödem (Abb. 7). Die Myokardfasern sind mäßig bis deutlich geschwollen durch ein kolloidal gebundenes, intrazelluläres Ödem. Dieses kann zum Auftreten von vakuoliger Degeneration mit Auflösung der kontraktilen Fibrillen führen, so daß "leere Sarkolemmschläuche" entstehen. Von CHRISTMANN (1972) wurden auch Zellnekrosen, von AALMEER und WENCKEBACH (1929) fettige Degeneration der Herzmuskelzellen beobachtet.

Der linke Ventrikel ist makroskopisch nur wenig dilatiert. Im Myokard sind die oben beschriebenen histologischen Veränderungen weitaus geringgradiger ausgeprägt als am rechten Ventrikelmyokard.

Die Myokardveränderungen sind mit einer z.T. charakteristischen klinischen Symptomatik korreliert (vergl. Abschnitt 6.4)

Die Prognose der Erkrankung ist gut. Wenn eine rechtzeitige Vitamin-B₁-Medikation erfolgt, bessern sich die klinischen Symptome der Herzinsuffizienz innerhalb von wenigen Stunden (EVANS 1964, KANTHER 1964, KIEFHABER et al. 1971). Bei Nicht-Behandlung führt das Krankheitsbild unter dem Zeichen eines akuten Kollapszustandes zum Tode (SHOSHIN-Syndrom in der japanischen Literatur).

In unserem Material (Tab. 17, Gruppe I) finden wir 10 Fälle mit den oben erwähnten akuten histologischen Veränderungen am Myokard des rechten Ventrikels. Makroskopisch bestand keine Herzhypertrophie. 8 Fälle hatten ein normales Herzgewicht von 275 - 360 Gramm. - bei 2 Fällen fehlte leider eine Angabe des Herzgewichtes; doch wird die Herzgröße im Protokoll als "normal" beschrieben.

Exakte Messungen der Herzkammerweiten wurden nicht durchgeführt; doch wird im Protokoll häufig eine deutliche Rechtsherzdilatation erwähnt.

Wesentliche atherosklerotische Veränderungen der Herzkranzarterien waren nicht nachweisbar.

Betroffen sind 8 Männer zwischen 30 und 62 Jahren sowie 2 Frauen mit 54 und 71 Jahren.

6.1.2. Chronische Alkoholismus-Myokardiopathie

Der makro- und lichtmikroskopische Befund am Herzen ist durch zahlreiche Untersucher abgeklärt (BOLLINGER 1884, BRIGDEN und ROBINSON 1964, EVANS 1964, GOULD 1970, SCHENK und COHEN 1970, CHRISTMANN 1972, LUTTEROTTI 1972, OLSEN 1978).

Makroskopisch handelt es sich um die sog. idiopathische Herzhypertrophie mit beträchtlicher Dilatation beider Herzkammern, vorwiegend der linken Herzkammer. Die Herzmuskulatur ist blaß, das Endocard der linken Kammer fibrös verdickt. In der Innenschicht des linksseitigen Kammermyokard können feine Narben makroskopisch erkennbar sein. In 60% der Fälle bestehen Parietalthromben in der linken Kammer (OLSEN 1978).

Die Myokardhypertrophie, insbesondere in der linken Kammer, kann durch die Dilatation maskiert werden und ist makroskopisch nicht obligat.

Wesentlich sind die histologischen Veränderungen, welche insbesondere am Myokard der linken Kammer deutlich ausgeprägt sind. In der Literatur wird eine Hypertrophie der Myokardzellen mit Entrundung und Hyperchromasie der Kerne herausgehoben. Doch erwähnen SHANOFF (1972) sowie McKINNEY (1974), daß ein Nebeneinander von hypertrophen und atrophisch veränderten Myokardfasern besteht. Dieser Befund einer "alternierenden", sog. irregulären Hypertrophie ist auch nach unseren Untersuchungen charakteristisch für die chronische AMP (Abb.8).

Das Herzgewicht liegt meist über 500 g. Diese Massenzunahme ist aber nicht obligat und nach unseren Befunden davon abhängig, in welchem Ausmaß die primär hypertrophen Myokardfasern sekundär atrophisiert sind.

Weiterhin besteht eine disseminierte interstitielle Fibrose unterschiedlichen Grades im linksseitigen Kammermyokard (Abb.8), weitaus geringgradiger ausgeprägt in der Wand der rechten Herzkammer. Bevorzugt wird die Innenschicht des linken Kammermyokard.

Häufig findet sich ein verstärkter Gehalt der Herzmuskelzellen an Lipofuszinpigment (CHRISTMANN 1972).

Als Zusatzbefunde werden beschrieben: eine Vakuolisierung der Herzmuskelzellen (SCHENK und COHEN 1970) bis zum Zerfall der Myofilamente und Ausbildung von Zellnekrosen (MÖSSLACHER 1973). Doch ist bei diesen Veränderungen zu berücksichtigen, daß es sich um eine Kombination der chronischen AMP mit Befunden vom Typus der akuten AMP (1.1.) handeln könnte (vergl. Abschnitt 6.1.3.).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an postmortal entnommenen Herzmuskelgewebe oder an intravitalen Myokardbiopsien bei Patienten mit chronischer AMP ergaben zahl-

reiche Befunde (Übersicht FERRANS et al.1975, KUHN 1981). Dabei bestehen beträchtliche graduelle Unterschiede der Veränderungen, auch in verschiedenen Arealen einund desselben Herzens (HIBBS et al.1965, ALEXANDER 1966b, GROS-GOGÉAT et al.1971).

Im Interstitium besteht eine Vermehrung präkollagener und kollagener Fasern im Sinne einer Fibrose, verbunden mit häufiger Einlagerung von Fibroblasten und Makrophagen (GROS-GOGÉAT et al.1971, FERRANS et al.1974). Entzündungszellen fehlen.

An den Herzmuskelzellen wurden vielfältige Befunde beschrieben. Neben hypertrophen finden sich unterschiedlich stark atrophisch veränderte Muskelzellen (SCHMALBRUCH und DUME 1969), entsprechend dem lichtmikroskopischen Befund der alternierenden Hyper- und Atrophie (sog. irreguläre Hypertrophie).

Die Kerne der Herzmuskelzellen sind vergrößert und zeigen eine Randbetonung des Chromatins (HIBBS et al.1965, ALEXANDER 1966 b, SCHMALBRUCH und DUME 1969, FERRANS et al. 1974). Ein Teil der Kerne ist sichelartig deformiert oder gelappt und zeigt Pseudoinklusionen (HIBBS et al.1965, SCHMALBRUCH und DUME 1969). Besonders eindrucksvoll sind die Veränderungen im Sarkoplasma bzw. seinen Organellen. Diese Befunde sind in der Tabelle 26 zusammengefasst. Neben vielen übereinstimmenden finden sich auch entgegengesetzte Ergebnisse. So betonen ALEXANDER (1966b), MÜSSLACHER et al.(1971) und BULLOCH und PEARSE (1977), daß eine vermehrte Einlagerung von Lipoidtropfen in das Sarkoplasma nicht festzustellen sei. MÜSSLACHER et al.(1971) sowie FERRANS et al.(1974) fanden in erweiterten T-Tubuli des Sarkoretikulums Fibrillen vom Typus des Präkollagens. Einmalig ist die Beobachtung von großen intrazellulären Körpern, welche SCHMALBRUCH und DUME (1969) als analoge Strukturen von Mallory-Körpern deuten. Die unterschiedlichen

Tabelle 26

Elektronenmikroskopische Befunde bei chronischer AMP

HIBBS et al. 1965	ALEX- ANDER 1966b	SCHMAL- BRUCH u. DUME 1969	MÖSS- LACHER et al. 1971	GROSGO- GEAT et al. 1971	FER- RANS et al. 1974	BULLOCH und PEARSE 1977
post- mortal	Biopsie	post- mortal	Biopsie	finale Biopsie	Biopsie	Biopsie
Erweiterung des sarkoplasmatischen Retikulums und der T-Tubuli						
+	+		+	+	+	+
Vermehrung der Lysosomen						
+		+			+	
Vermehrung der Lipoidtropfen						
+		+		+	+	
Vermehrung der Lipofuscingranula						
+		+		+	+	
Vermehrung der Glykogengranula						
	+	+		+	+	
Fokale Lyse oder Fragmentation der Myofibrillen						
+	+			+	+	+
Vermehrung der Mitochondrien						
	+		+	+	+	
Variierende Größe, häufig Schwellung der Mitochondrien						
+	+		+	+	+	+
Auflösung der cristae mitochondriales						
+	+		+	+	+	
Auflösung der Mitochondrien						
	+					
Intramitochondriale Inklusionen (Myelinfiguren)						
+	+			+	+	

Befunde sind zum Teil auf die Art der Gewebepräparation und die elektronenoptische Methodik zurückzuführen.

BULLOCH und PEARSE (1977) stellen fest, daß bei der chronischen AMP wie auch bei der idiopathischen MP die fokale Zerstörung der Myofibrillen und des begleitenden sarkoplasmatischen Retikulums die am meisten konstante Veränderung der Herzmuskelzelle ist. Alle übrigen Veränderungen der Sarkoplasma-Organellen, insbesondere der Mitochondrien, sollen erst im Spätstadium der Muskelzelldegeneration auftreten.

Die starke Erweiterung des Sarko-Retikulums und der T-Tubuli fanden BULLOCH und PEARSE (1977) nur bei der alkoholischen MP und sehen in diesem Befund ein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal gegenüber der kongestiven MP anderer Pathogenese.

Die übrigen elektronenmikroskopischen Untersucher sind aber übereinstimmend der Auffassung, daß die ultrastrukturellen Veränderungen der Herzmuskelzellen bei chronischer AMP sich nicht von denen bei kongestiven Myokardiopathien anderer Pathogenese unterscheiden und damit unspezifisch sind.

Histochemische Untersuchungen führten FERRANS et al. (1965, 1975) an Myokard von 8 Patienten durch, die im Verlauf einer chronischen AMP verstorben waren. Sie fanden eine Zunahme von Neutralfett-Tropfen und Lipofuscingranula in den Muskelfasern. Im Vergleich zu den Kontrollen ergab sich eine bemerkenswerte Abnahme der Mitochondrienfermente Cytochrom-Oxydase und DPN-Diaphorase sowie der Laktat-, Succinat-, Isocitrat-, Malat- und Glutamat-Dehydrogenasen. Die Abnahme der histochemischen Fermentaktivitäten in den Mitochondrien deuten FERRANS et al. (1965) als Ausdruck der Degeneration der Myokardfasern.

Dagegen bestand eine gesteigerte Aktivität der lysosomalen Fermente (unspezifische Esterase und saure Phosphatase), welche für eine Aktivierung der Lysosomen spricht (FERRANS et al. 1975).

Die Prognose der chronischen AMP ist schlecht (KUHN 1981), in 83% der Fälle mit klinisch manifester AMP infaust. Weniger als 50% dieser Fälle haben eine 5-Jahres-Überlebenszeit. Nur bei 17% der Fälle bildet sich die klinische Symptomatik der AMP nach Alkohol-Abstinenz völlig zurück. In Einzelfällen trat trotz weiterem Alkoholkonsum eine Spontanremission ein.

In unserem Material finden wir 11 Fälle mit dem histologischen Befund der chronischen AMP (Tab.17): 10 Männer zwischen 28 und 63 Jahren, 1 Frau von 60 Jahren.

Histologisch findet sich eine diffus-disseminierte interstitielle Fibrose in Verbindung mit einer alternierenden sog.irregulären Hypertrophie der Myokardfasern (Abb.8): neben typischen hypertrophischen Fasern liegen mehr oder weniger zahlreiche, deutlich bis hochgradig atrophische Fasern. Die Entrundung und Hyperchromasie der Kerne von atrophischen Fasern verweist darauf, daß es sich um primär hypertrophe Fasern mit sekundärer Atrophie handelt. Die Anzahl der sekundär-atrophischen Myokardfasern und der Ausprägungsgrad ihrer Atrophie beeinflußt das Herzgewicht: Dieses liegt bei 5 Fällen mit beträchtlicher sekundärer Atrophie nur zwischen 240 g und 365 g (Gruppe II a in Tab. 17). Bei den restlichen 6 Fällen mit geringergradigen atrophischen Veränderungen beträgt das Herzgewicht 405 g bis 690 g (Gruppe II b in Tab.17). Bei allen 11 Fällen fehlen histologische Veränderungen vom Typ der akuten AMP.

Atherosklerotische Veränderungen der Herzkranzarterien fehlten oder waren nur geringgradig ausgeprägt.

Todesursache war stets eine Linksherzinsuffizienz.

6.1.3. Kombinationstyp der Alkoholismus-Myokardiopathie

Bei diesem sog. Mischtypus (EVANS 1964) kombiniert sich der makro- und mikroskopische Befund einer chronischen AMP mit herdförmigen Myokardveränderungen wie bei akuter

AMP : intrazelluläres Ödem, vakuolige Degeneration bis zur Auflösung von Myofilamenten sowie deutliches interstitielles Ödem (Abb.9).

Die Prognose dieses Typs wird durch die Komponente der chronischen AMP bestimmt. Nach EVANS (1964) verschwindet nach Thiamin-Medikation die röntgenologisch nachweisbare Rechtsherzdilatation, während die Dilatation des linken Ventrikels (als wesentlich von der chronischen AMP betroffener Herzbezirk) bestehen bleibt.

In unserem Material fanden wir bei 15, ausschließlich männlichen Fällen, den Kombinationstyp (Tab.17, Gruppe III). Das Lebensalter schwankt zwischen 29 und 65 Jahren.

Die Todesursache war bei 9 Fällen die Linksherzinsuffizienz. Bei 6 Fällen ergab die Obduktion akzessorische bzw. konkurrierende Todesursachen.

Das Herzgewicht liegt bei 8 Fällen zwischen 290 g und 380 g, bei 6 Fällen zwischen 440 g und 720 g. Bei einem Fall fehlte die Angabe des Herzgewichtes.

6.1.4. Fälle mit ungeklärtem Typus der Alkoholismus-Myokardiopathie

Bei 10 männlichen Fällen unseres Untersuchungskollektivs ergaben sich klinisch Symptome einer deutlichen Herzinsuffizienz (Fälle 37 - 46 in Tab.17). Zweimal wurde klinisch der Verdacht auf eine AMP geäußert.

Das Lebensalter lag bei 6 Fällen zwischen 20 und 43 Jahren, bei 4 Fällen zwischen 55 und 74 Jahren.

Das Herzgewicht betrug bei 6 Fällen 240 g - 380 g, bei 2 Fällen 420 g und 455 g; bei einem Fall erfolgte keine Bestimmung des Herzgewichtes.

Wesentliche Befunde einer Koronarsklerose waren nicht nachweisbar.

Die Todesursache war bei 9 Fällen eine Herzinsuffizienz; nur ein Fall ergab bei der Sektion eine konkurrierende Todesursache (akute Pankreasnekrose).

Leider wurde bei diesen 10 Fällen die histologische Untersuchung versäumt. Da bei allen Fällen aber ein langjähriger übermäßiger Alkoholkonsum bekannt war, müssen wir zumindest bei 9 Fällen, bei denen die Sektion keine konkurrierende Todesursache ergab, annehmen, daß der Tod durch eine AMP-bedingte Herzinsuffizienz erfolgte.

Lediglich aufgrund der klinischen Symptomatik läßt sich eine Zuordnung dieser Fälle zu den 3 Typen der AMP nicht durchführen.

6.2. Häufigkeit der Alkoholismus-Myokardiopathie

Die klinische Häufigkeit der akuten AMP (Beri-Beri-Typ) ist unbekannt und in den letzten Jahrzehnten eindeutig rückläufig (KUHN 1981).

In unserem Sektionsmaterial zeigten mindestens 10 von 166 Alkoholismus-Fällen aus den Jahren 1966 - 1974 histologisch den Typ der akuten AMP. Möglicherweise gehört auch ein Teil der histologisch nicht untersuchten Herzinsuffizienz-Fälle (Abschnitt 6.1.4.) zu diesem Typ. Berücksichtigen wir weiterhin 15 Fälle mit dem Kombinationstyp der AMP (1.3.), finden sich in unserem Gesamtmaterial mindestens 25 Fälle (= 15%) mit den histologischen Zeichen eines Thiamin-Mangels am Myokard.

In den Jahren nach 1975 wurden die Herzen von Fällen mit chronischem Alkoholismus grundsätzlich histologisch untersucht. Dabei ergaben sich nur noch in Einzelfällen Befunde im Sinne der akuten AMP. Offenbar wird die Möglichkeit einer Vitamin-B₁-Hypovitaminose bei chronischen Alkoholikern jetzt klinisch rechtzeitig erkannt und die Herzinsuffizienz mit einer Thiamin-Medikation zur Remission gebracht.

Unsere Beobachtungen einer eindeutigen Abnahme der Häufigkeit des akuten AMP-Typus unterstützt Literaturangaben, nach welchen der sog. Beri-Beri-Typus der AMP heute quod vitam bedeutungslos geworden ist (KUHN u. LOOGEN 1978, KUHN 1981).

Dagegen kommt der chronischen AMP heute eine wesentliche klinische Bedeutung zu. Nach PARKER (1974) sollen nur 1% der schweren Alkoholiker an chronischer AMP erkranken. BOLTE (1983) errechnet danach für die Bundesrepublik Deutschland (mit 1-2 Millionen starken Trinkern) einen jährlichen Neuzugang von 1000 bis 2000 Fällen mit chronischer AMP. Darin sind aber nur die Fälle mit deutlicher klinischer Manifestation der Herzinsuffizienz eingeschlossen. Zahlreiche Untersucher (Literaturübersicht bei KUHN und LOOGEN 1978 sowie KUHN 1981) konnten nachweisen, daß auch bei klinisch herzgesunden chronischen Alkoholikern unter Belastung deutliche Symptome einer latenten Herzinsuffizienz nachweisbar sind, vorwiegend bei Männern (REGAN et al. 1969). LUTTEROTTI (1967) fand bei 15 % von 180 chronischen Alkoholikern Arrhythmien und/oder Schenkelblock-Bilder. In einer weiteren Mitteilung von 1972 berichtet LUTTEROTTI, daß von 500 chronischen Alkoholikern 221 Fälle (= 44%) klinisch oder im EKG Zeichen einer Erkrankung des Herzens zeigten. Bezogen auf alle Fälle mit einer ätiologisch unklaren Herzinsuffizienz wird der Anteil der chronischen AMP auf 30 - 80 % geschätzt.

Im Sektionsmaterial sahen SCHENK und COHEN (1970) bei 90% von 97 chronischen Alkoholikern eine diffuse interstitielle Fibrose des Myokard. Ein Drittel der Fälle ergab ein Herzgewicht von mehr als 500 g. Das histologische Vollbild der chronischen AMP zeigten allerdings nur 15 Fälle (15,6%). CRAIG et al. (1980) finden in ihrem "Alkoholismus"-Kollektiv von 4723 Fällen gegenüber einer Kontrollgruppe einen signifikant erhöhten Anteil von "Kardiomyopathien".

In unserem Sektionsmaterial (166 Fälle) finden sich mindestens 26 chronische Alkoholiker mit dem histologischen Befund der chronischen AMP (Tab. 17, Gruppe II und III). Diese Zahl dürfte wahrscheinlich etwas ansteigen, wenn wir weitere Fälle mit einer klinisch diagnostizierten, aber

histologisch nicht abgeklärten Herzinsuffizienz (Gruppe 6.1.4.) und weitere Fälle unseres Untersuchungskollektivs berücksichtigen könnten, bei denen uns histologische Herzpräparate nicht zur Verfügung standen. Mit Sicherheit können wir in unserem Material somit lediglich bei 15,7% der 166 Alkoholiker-Fälle eine chronische AMP nachweisen, davon 3/5 der Fälle kombiniert mit dem Befund einer akuten AMP (sog. Kombinationstyp 1.3.). Unsere Prozentzahl korrespondiert mit der von SCHENK und COHEN (1970).

6.3. Pathogenese des Alkoholismus-Myokardschadens

6.3.1. Pathogenese der akuten AMP (Beri-Beri-Typ)

Nach KANTHER (1967) steigt der Bedarf an Vitamin B₁ (Thiamin) bei chronischem Alkoholismus stark an, weil Äthanol in den Kohlehydrat-Verbrennungsstoffwechsel eingeschleust wird. Außerdem soll beim chronischen Alkoholismus eine verminderte Resorption von Thiamin auftreten (KANTHER 1967). Ein gleichzeitig bestehender alkohol-toxischer Leberschaden soll die Thiamin-Hypovitaminose verschlimmern. Steigerungen des Stoffwechsels, z.B. durch Infekte, Diabetes, Thyreotoxikose oder körperliche Anstrengungen können die zunächst latente Myokardiopathie in eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz transformieren.

Bei ungenügendem Angebot an Cocarboxylase (Pyrophosphorsäure-ester des Thiamins) wird der Abbau der anoxybiotisch gespaltenen Triosen Milch- und Brenztraubensäure gehemmt, so daß ein Anstau insbesondere der Milchsäure im Myokard sowie eine Hyperpyruviaemie bzw. -Laktataemie resultieren.

Durch den Milchsäurestau werden der Zitronensäurezyklus und die Zellatmung der Myokardfasern blockiert. Die resultierende ungenügende Synthese von energiereichem Adenosintriphosphat führt zu einer erheblichen Reduktion der intrazellulären Kaliumbindung und zu den oben beschriebenen Strukturdegenerationen der Myokardfibrillen (Abschnitt 6.1.1.).

Außerdem bedingt der relative Thiamin-Mangel eine vermehrte Ansammlung von Katecholamin und Acetylcholin im Myokard infolge einer gleichzeitigen Enthemmung von adrenergischen und cholinergischen Sekretionsreizen. Ursache ist eine Übertragungshemmung der nervösen Impulse an den Synapsen und vasalen Endplatten auch der peripheren Gefäße. Es resultiert eine gesteigerte neurovegetative Dysregulation des Myokards und des peripheren Kreislaufsystems mit Verlust des peripheren Widerstands und daraus resultierendem beschleunigten venösen Rückfluß.

6.3.2. Pathogenese der chronischen Alkoholismus-Myokardio- pathie

Mit diesem Problem befassen sich außerordentlich zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen (Lit. bei KUHN 1981).

Gesichert ist ein akuter direkter toxischer Effekt von Äthanol auf die Herzmuskelzellen, wahrscheinlich dadurch bedingt, daß im Myokard keine Alkoholdehydrogenase existiert. Die toxische Wirkung von Acetaldehyd ist noch wesentlich stärker als die von Äthanol. Die akute Toxizität dieser beiden Stoffe manifestiert sich in vitro, tierexperimentell und bei Versuchspersonen im Sinne eines negativ inotropen Effekts. Akutversuche an gesunden Freiwilligen ergaben bereits nach einer Gabe von 20 - 40 g Alkohol hochsignifikante Veränderungen der systolischen Zeitintervalle (AHMED et al. 1973, GOULD et al. 1973, KUHN und LOOGEN 1978). Die Ursache dafür ist eine Hemmung der ATPase der Sarkolemmmembran (BOLTE 1976, 1983), welche eine gesteigerte Permeabilität der Membran bedingt (WENDT et al. 1965, WINK und BRETT 1976, BOLTE 1976). Außerdem kommt es zu einer Störung der oxydativen Phosphorylierung und der Eiweißsynthese sowie des Fett- und Kalziumstoffwechsels in der Herzmuskelzelle.

In zahlreichen Tierversuchen wurden die Auswirkungen einer

subchronischen Alkohol-Intoxikation studiert (Literaturübersicht bei KUHN 1981). Dabei konnten elektronenmikroskopisch ähnliche Veränderungen festgestellt werden wie bei der chronischen AMP des Menschen; das Vollbild der AMP wurde aber nicht erzielt. Funktionelle Störungen manifestierten sich in einer Abnahme der Kontraktilität. Biochemische Untersuchungen ergaben eine Reduktion der Fettsäure-Oxydation, der Synthese energiereicher Phosphate, der oxydativen Phosphorylierung und der Aktivierung der Acetyl-CoA-Synthese. PACHINGER et al. (1973) stellten auch eine Abnahme der Ca-Bindung an das sarkoplasmatische Retikulum und die Mitochondrien sowie der Aktivität der mitochondrialen Isocitratdehydrogenase fest. SEGEL et al. (1975) berichten über eine Aktivitätsabnahme der myofibrillären ATPase. Im EKG fanden sich bei Ratten mit subchronischer Alkoholintoxikation ventrikuläre Arrhythmien (zit. nach KUHN 1981), bei Hunden eine Verbreiterung des QRS-Komplexes in ca. 50% der Tiere.

Bei chronischen Alkoholikern, auch bei solchen ohne AMP (WENDT et al 1965), läßt sich durch Alkoholgabe eine Insuffizienz der Sarkoplasmamembran induzieren: aus dem Myokard treten die Mitochondrienfermente Isocitrat- und Malat-Dehydrogenase (WENDT et al. 1965) bzw. SGOT, Kalium und Phosphat (REGAN et al. 1966, 1969) in das Blut über. Alle Tierversuche, die histo- und biochemischen sowie elektronenmikroskopischen Befunde bei der chronischen AMP des Menschen können aber nicht erklären, auf welche Art und Weise die nachgewiesene direkte toxische Wirkung von Äthanol bzw. Acetaldehyd auf die Herzmuskelzelle zum licht- und elektronenmikroskopischen Vollbild der chronischen AMP führt. Möglicherweise sind die morphologischen Veränderungen als regenerative Anpassung an den chronisch gestörten Stoffwechsel der Myokardzellen zu deuten, welche sich im weiteren Verlauf erschöpft und in eine Zellatrophie umschlägt.

Zu berücksichtigen sind drei Besonderheiten bei der chronischen AMP:

- a) Nur 1 % der chronischen Trinker erkranken an einer klinisch manifesten AMP;
- b) Morphologie und Klinik der AMP zeigen keine auffälligen Unterschiede zu denen bei anderen Formen der kongestiven (dilatativen) Myokardiopathie (z.B. bei arterieller Hypertonie, nach rezidivierenden Infekten oder bei Graviden);
- c) Die chronische AMP kann trotz Fortsetzung des Alkoholabusus in eine klinische Remission übergehen (DEMAKIS et al.1974).

Es müssen daher zu der chronischen Alkoholintoxikation noch weitere pathogenetische Faktoren hinzutreten, um das morphologisch-klinische Bild der AMP zu verursachen. WUHRMANN und NIGGLI (1961) betonen die Bedeutung der Leberzirrhose. Doch besteht keine obligate Beziehung zwischen Zirrhose und AMP. Andere Autoren diskutieren zusätzliche pathogenetische Stoffe als Ingredientien von Bier, da die AMP besonders bei Biertrinkern auftritt (BOLLINGER 1884, EVANS 1964, ALEXANDER 1966a, SHANOFF 1972). Eine Reihe von Autoren (BRIGDEN und ROBINSON 1964, HEYDEN 1965, ALEXANDER 1966a, SANDERS 1970, SHANOFF 1972, BOLTE 1983) schreibt einem chronischen Magnesiummangel die wesentliche Rolle zu, wobei eine konsekutive Hypokalaemie von Bedeutung sein soll. Daraus soll eine chronische Störung der elektromechanischen Kopplung resultieren, vermittelt über eine Schädigung enzymatischer Natur des sarkoplasmatischen Retikulums, welche über eine Störung des intrazellulären Ca-Transportes die Kontraktionsinsuffizienz der Myofibrillen bedingt (KÜBLER et al.1976).

Doch auch diese Vorstellung über die Pathogenese erklärt nicht die oben (a-c) erwähnten Besonderheiten der chronischen AMP. Daher vermuten SHANOFF (1972) sowie KUHN (1981)

eine möglicherweise genetisch bedingte Prädisposition, welche nach Einwirkung bestimmter zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. chronischer Alkoholismus, Infektionen, Schwangerschaft) zur Entwicklung einer kongestiven Myokardiopathie (MP) führt.

Nach BOLTE (1976, 1983) nimmt die AMP in der Gruppe der kongestiven MP eine Sonderstellung ein: die Serumkonzentration von IGA ist erhöht, der Immunfluoreszenz-Test gegen humorale Antikörper ist am Myokard negativ; in Myokardbiopsien findet sich eine (im Vergleich zu andersartig bedingten Formen der MP) nur mäßige Reduktion der H-Untereinheiten der Laktatdehydrogenase. Diese Befunde können dafür sprechen, daß bei der alkoholisch bedingten MP eine besondere, noch unbekannte, pathogenetische Konstellation besteht.

Ungeklärt ist auch die Pathogenese der interstitiellen Fibrose bei der AMP. Der Morphologe ist geneigt, diese als Reaktion auf den atrophischen Schwund primär hypertropher Herzmuskelzellen zu deuten. ALEXANDER (1968) sieht in einer Vermehrung von Katecholaminen und Serotonin im Myokard den pathogenetischen Faktor für die Fibrose. FACTOR (1976) fand postmortal bei jungen Alkoholikern ohne AMP Endothelschwellung sowie Ödem und Sklerose der kleinen Myokardarterien. KUHN (1981) diskutiert die Bedeutung dieser Befunde für die Pathogenese der AMP.

Die AMP entwickelt sich nach langjährigem Alkoholkonsum im Alter zwischen 30 und 50 Jahren. Die Mindest-Alkohol-Dosis pro Tag wird mit 30 - 60 g (TIMMIS et al. 1975, 80 g (KUHN 1981) oder 100-150 g (BOLTE 1976) angegeben.

6.4. Funktionelle Folgen der Alkoholismus-Myokardiopathie

Bei allen 3 morphologisch definierten Typen der AMP kommt es zu einer Herzinsuffizienz.

Aus den klinischen Mitteilungen über das Beri-Beri-Herz (AALSMEER und WENCKEBACH 1929, EVANS 1964, KANTHER 1964

und 1967, WAGNER 1965, WENDT et al. 1965, HEYDEN 1965, CHRISTMANN 1972, MÖSSLACHER 1973, WINK und BRETT 1976) und den Veröffentlichungen über die Klinik der chronischen Alkoholismus-Myokardiopathie (EVANS 1961 und 1964, BRIGDEN u. ROBINSON 1964, ALEXANDER 1966a, LUTTEROTTI 1967, 1969 u. 1972, AMELUNG 1971, BURCH u. GILES 1971, REGAN 1971, BAYER und JOST 1972, CHRISTMANN 1972, SHANOFF 1972, SLANY und MÖSSLACHER 1972, MCKINNEY 1974, MONO 1974, WINK und BRETT 1976, BOLTE 1976 u. 1983) ergeben sich einige wesentliche Unterschiede in der Symptomatik der akuten und chronischen AMP (Tab. 27):

Haemodynamisch besteht bei der Beri-Beri-Myokardiopathie ein stark erhöhtes Herzminuten-Volumen durch erhöhte Auswurfleistung (high output failure), während bei der chronischen AMP die Auswurfleistung stark vermindert ist.

Rhythmusstörungen fehlen bei der Beri-Beri-Erkrankung, während diese bei der chronischen AMP häufig in unterschiedlicher Weise auftreten (Tab. 27).

Im EKG finden sich beim Beri-Beri-Typ häufig keine Veränderungen. Doch kann die Q-T-Zeit verlängert sein (KANTHER 1964). Eine Inversion der T-Welle ist inkonstant und wird insbesondere in Brustwandableitungen beobachtet (EVANS 1964). Bei der chronischen AMP beschreibt EVANS (1964) dagegen eine Reihe von T-Wellen-Abnormitäten: spitze Zacken als Frühsymptom, bedingt durch die erhöhte Reizbarkeit der Myokardfasern, reversibel nach Alkoholkarenz; flache Wellen mit kleiner zentraler Delle ("dimple-T"); doppelgipfelige T-Wellen. Eine ST-Senkung wird als unspezifisch bewertet. LUTTEROTTI (1969) konnte bei EKG-Untersuchungen von 100 Alkoholikern die von EVANS (1964) angegebenen T-Abnormitäten in 41 % beobachten; allerdings zeigten nur 2 Fälle ein doppelgipfeliges bzw. "dimple-T". In einer weiteren Studie berichtet LUTTEROTTI (1972) über das Auftreten von Arrhythmien oder Veränderungen der T-Welle bzw.

Tabelle 27

Funktionelle Folgen bei der akuten AMP (Beri-beri-Typ) und der chronischen AMP (kongestiv-dilatativer Typ); (Unterschiede zwischen akuter und chronischer AMP = (X))

Parameter	Akute AMP	Chronische AMP
Mykardfunktion	?	↓ Isometrische Kraftentwicklung ↓ Maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit ↑ Enddiastolisches Ventrikelvolumen ↑ Enddiastolischer Ventrikeldruck
Herz-Rhythmus-Störungen (siehe auch EKG)	(X)	Sinus- oder ventrikuläre Tachykardie Protodiastolischer Galopprrhythmus, multifokale Extrasystolen, Vorhofflimmern
Physikalische Herz-Symptome	(X)	dritter Herzton, systol. Geräusch, Herz-Palpitation; Spitzenstoß nach links verlagert
EKG	R-T-Zeit verlängert Flache T-Wellen -	Systol.-Zeitintervalle verlängert, Überleitungsstörungen Abnorme T-Wellen (EVANS) Schenkel- oder AV-Block
Haemodynamik: Auswurf-fraktion Zirkulationszeit Zentraler Venen-druck Peripherer Venen-druck Kapillardruck Arteriellendruck Pulsweite	erhöht verkürzt erhöht erhöht erniedrigt flach	vermindert verlängert erhöht flach

eine Verlängerung der Repolarisationsphase bei 52 % von 250 Alkoholiker-EKG's.

Röntgenologisch imponiert beim Beri-Beri-Typ die betonte Rechtsherzdilatation, bei der chronischen AMP die allseitige Herzdilatation. Zeichen einer Lungenstauung fehlen beim Beri-Beri-Typus, sind dagegen bei der chronischen AMP deutlich vorhanden.

Blutchemisch bestehen deutliche Unterschiede (Tab.27). Zahlreiche Untersucher bewerten die klinische Symptomatik bei der chronischen AMP als unspezifisch im Rahmen der pathogenetisch nicht einheitlichen Gruppe der kongestiven (dilatativen) Myokardiopathie.

Nach BOLTE (1976,1983) sind aber die folgenden Befunde weitgehend pathognomonisch für eine durch Alkoholismus bedingte Myokardiopathie (siehe auch Pathogenese der chronischen Alkoholismus-Myokardiopathie 6.3.2.):

- Kardiomegalie (allseitige Dilatation im Röntgenbild)
- Erhöhung der Serumkonzentration von IGA bei gleichzeitig negativem Myokard-Immunfluoreszenz-Test gegen humorale Antikörper
- nur mäßige Reduktion der H-Untereinheiten der Laktat-Dehydrogenase in Myokardbiopsien

BOLTE sieht hierin differentialdiagnostische Parameter.

In unserem Material haben wir von 36 histologisch untersuchten und von weiteren 10 Fällen mit klinischen Angaben einer Herzinsuffizienz (ohne histologische Untersuchung) die in den Krankengeschichten enthaltenen Parameter (Tab. 17) zusammengestellt. Es zeigte sich, daß die relevanten Parameter klinisch oft nicht untersucht worden waren. Dies war z.T. dadurch bedingt, daß die Patienten bereits kurze Zeit nach der Krankenhauseinweisung verstarben. Aus der Zusammenfassung in Tabelle 28 geht hervor, daß nur bei 36 Fällen ein EKG geschrieben wurde. 2 der 36 Fälle (= 5,6 %) ergaben einen unauffälligen Befund. 72,3 % zeigten eine Sinustachykardie oder eine Tachyarrhythmie. Bei etwa 1/5 der 36 Fälle bestand ein Rechtsschenkel-

Tabelle 28

Übersicht über die klinischen Parameter bei 46 Fällen mit Herzinsuffizienz bei chronischem Alkoholismus

Pathologische Parameter	Fälle mit Klin. Angaben = n	Fälle mit pathologischen Parametern	
		Anzahl	in % von n
Normale EKG-Befunde	36	2	5,5
Sinustachykardie		20	55,6
Tachyarrhythmie		6	16,7
Schenkel- oder AV-Block		7	19,4
Repolarisationsstörungen		29	80,6
Röntgenologische Herzverbreiterung	30	16	53,3
Röntgenologische Lungenstauung	30	10	33,3
Dyspnoe	46	28	60,8
Normokaliaemie	27	13	48,2
Hypokaliaemie		12	44,4
Hyperkaliaemie		2	7,4

oder AV-Block.

4/5 der 36 Patienten zeigten Repolarisationsstörungen.

Röntgenologisch war der Herzschatten bei der Hälfte der untersuchten Patienten (30 Fälle) deutlich verbreitert.

1/3 dieser Fälle ergab röntgenologisch Zeichen einer Lungenstauung. Klinisch wurde bei 28 von 46 Fällen (60,9 %) eine Ortho- oder Belastungs-Dyspnoe festgestellt.

Über die Blutkaliumwerte liegen von 27 Patienten Angaben vor. Deutliche Veränderungen fanden sich nur bei 51,8 %

dieser Fälle, stark überwiegend im Sinne einer Hypokaliaemie (44,4%).

Aus Tabelle 17 geht hervor, daß sich die pathologischen klinischen Parameter willkürlich verteilen. Eine Kombinationshäufigkeit bestimmter Parameter liegt nicht vor. Auch eine Zuordnung bestimmter Parameter zu den morphologisch definierten AMP-Typen (Gruppen I - III in Tab. 17) ist nicht erkennbar. Aus diesem Ergebnis ist zu folgern, daß mit den angegebenen klinischen Parametern eine Differenzierung zwischen der akuten und der chronischen AMP bzw. dem sogenannten Mischtypus der AMP (Gruppe III in Tab. 17) nicht möglich ist. Für diese Differenzierung sind subtilere klinische Untersuchungsmethoden erforderlich (vergl. die Angaben in Tab. 27).

6.5. Korrelationen der Alkoholismus-Myokardiopathie

In der älteren Literatur (AALSMEER und WENCKEBACH 1929, EVANS 1964, KANTHER 1964, WAGNER 1965, WENDT et al. 1965) wird angegeben, daß die akute AMP vom Beri-Beri-Typ häufig mit einer Polyneuropathie kombiniert ist. Diese Angabe können wir an unserem Material bestätigen: von 21 Fällen mit akuter AMP (Gruppe I in Tab. 17) sowie mit kombinierter akuter und chronischer AMP (Gruppe II in Tab. 17) zeigten 8 Fälle klinisch die Symptomatik der Polyneuropathie (=38%). Auffällig ist, daß wir Literaturangaben über eine Polyneuropathie bei der chronischen AMP nicht finden konnten. Auch bei unseren 15 Fällen (Gruppe III in Tab. 17) fehlt ein entsprechender Vermerk in den Krankengeschichten. Möglicherweise besteht in Bezug auf Organotropismus der chronischen Alkohol-Intoxikation eine "antagonistische Konstellation" zwischen Schäden des peripheren Nervensystems und des Myokard.

Dagegen zeigten 39% aller 46 Fälle mit einer klinisch oder durch die Sektion gesicherten akuten oder chronischen

AMP präfinal die Symptomatik eines funktionellen Hirnschadens (Delir), wobei aber die Einflüsse eines gleichzeitig bestehenden Leberschadens zu berücksichtigen sind. Die in der Literatur angegebene häufige Syntropie der akuten und chronischen AMP mit einem schweren alkoholbedingten Leberschaden können wir an unserem Sektionsmaterial bestätigen: 57 % der 46 Fälle mit AMP hatten entweder eine Fettleber oder eine Leberzirrhose (Tab.21). Diese Syntropie-Häufigkeit entspricht aber fast der Häufigkeit im Gesamtmaterial (59,6%, Tab.21), so daß hieraus kein Rückschluß auf eine pathogenetische Bedeutung der Leberzirrhose für die Ausbildung der AMP gezogen werden kann.

Auch die bekannte negative Syntropie von AMP und koronarer Herzkrankheit zeigt sich in unserem Sektionsmaterial (Literaturübersicht bei RAMSEY 1979), wobei allerdings ein primärer Selektionseffekt bei der Zusammenstellung des Sektionskollektivs zu berücksichtigen ist. Nur eine geringe bis mäßige Koronarsklerose fand sich bei 65% unserer Fälle mit AMP. Größere Herzinfarkte fehlen. Nur 5 Fälle zeigten einen frischen kleinen Infarkt bzw. kleine Infarktschwielen. Damit können wir die von CRAIG et al. (1980) an einem großen Alkoholiker-Sektionsmaterial festgestellte stark verminderte Koinzidenz mit Herzinfarkten bestätigen. Weitere Angaben über negative Syntropien bei der AMP sind auf Seite 58 dieser Arbeit angeführt.

V.7. Diverse Schäden bei chronischem Alkoholismus

7.1. Nierenbefunde

Während der Auswertung der histologischen Präparate von unseren Sektionsfällen fielen uns Veränderungen an den Glomerula der Nieren auf, die wir als sklerosierende Glomerulopathie bezeichnen. Diese fand sich besonders bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und wurde daher pathogenetisch als "hepatische Glomerulopathie"

(ZOLLINGER und MIHATSCH 1978) gedeutet. Auch CRAIG et al. (1980) berichten über eine signifikante Häufigkeit der "cirrhotic glomerulosclerosis" in Verbindung mit einem "hepatorenenalen Syndrom". Wir sahen diesen Befund aber in einigen wenigen Alkoholiker-Fällen ohne Leberzirrhose, so daß die Möglichkeit einer leberunabhängigen Glomerulopathie bei chronischem Alkoholismus zu diskutieren ist. Auf diese Frage soll in einer späteren gesonderten Darstellung eingegangen werden.

Über eine klinisch manifeste Störung der Nierenfunktion bei chronischem Alkoholismus konnten wir keine Literaturangaben finden. Bei unseren Sektionsfällen fehlten klinische Angaben über eine Niereninsuffizienz.

7.2. Endokrinium bei chronischem Alkoholismus

Über zahlreiche Änderungen der hormonalen Homöostase berichten KLEY et al. (1981), von denen der "Hyperöstrogenismus", "Hypoandrogenismus" und "Hyperaldosteronismus" seit langem bekannt sind.

Dagegen finden sich nur zwei organische Schädigungen:

- a) eine Atrophie der Nebennierenrinden, insbesondere der Zona fasciculata in Verbindung mit einer Verbreiterung der Zona glomerulosa;
- b) eine Atrophie der Hodentubuli sowie der Prostata und Samenblasen, während die Leydig-Zellen davon nicht wesentlich betroffen sind. Das Spermiogramm ergibt ein vermindertes Volumen und eine Oligospermie. Diese Befunde lassen sich experimentell an Ratten erzeugen (Lit. bei KLEY et al. 1981). KLEY et al. (1981) betonen aber, daß die hormonalen Funktionsstörungen stark überwiegend bei Patienten erhoben werden, bei denen eine alkoholisch bedingte Leberzirrhose besteht, deren Einflüsse zu berücksichtigen sind. Hinzu kommen als Fehlerquellen unterschiedliche Methoden der Hormonbestimmung. Über direkte Einflüsse von Äthanol auf das Endokrinium bei Lebergesunden ist nur wenig bekannt.

Bei unseren männlichen Alkoholiker-Sektionsfällen ergab sich häufig eine Hodenatrophie. Auf eine Korrelation zum Bestehen oder Fehlen einer Leberzirrhose wurde aber nicht geachtet.

7.3. Störungen der Hämatopoese bei chronischem Alkoholismus

Ausführliche Mitteilungen stammen von GOEBEL (1978) sowie WALLER et al. (1979), welche die Störungen der Erythro-, Leuko- und Thrombozytopoese in Tabellen übersichtlich zusammengestellt haben. Im Krankengut von WALLER et al. (1979) treten hämatologische Störungen bei 21,4% der chronischen Alkoholiker auf. Diese Störungen sind unabhängig vom Bestehen einer Leberzirrhose mit Hypersplenie. Bei Alkoholikern mit Blutveränderungen wird ein langjähriger Alkoholkonsum zwischen 80 und 160 g pro Tag angegeben.

Die Pathogenese der hämatologischen Störungen ist unterschiedlich. Auf eine direkte alkoholtoxische Wirkung (Acetaldehyd) werden die Vakuolisierung der erythro- und leukopoetischen Vorstufen im Knochenmark sowie die Thrombozytopenie zurückgeführt (GOEBEL 1978, WALLER et al. 1979).

Reifungsstörungen der Erythropoese mit Megaloblastenbildung sollen durch Folsäuremangel (infolge Malabsorption oder Mangelernährung), die Bildung von Ringsideroblasten durch einen Mangel an Pyridoxalphosphat in Verbindung mit einer alkoholbedingten Steigerung der Eisenabsorption bedingt sein (WALLER et al. 1979). GOEBEL diskutiert eingehend die komplexe Pathogenese der hämatologischen Störungen und berücksichtigt auch die Problematik dieser Störungen beim ZIEVE-Syndrom (GOEBEL 1978).

7.4. Hautveränderungen

Nach langjährigem Alkoholmißbrauch treten zahlreiche Hautveränderungen auf. Die Angaben von SCHULER (1981) sind in Tabelle 29 zusammengefasst und den pathogenetischen Faktoren zugeordnet:

Tabelle 29

Hautveränderungen bei chronischem Alkoholismus

Art der Veränderung	pathogenetische Faktoren
<u>Hautverfärbungen:</u> fahlgraues Kolorit, Melanoseherde an sichtexponierten Stellen metallisch rauchgraues Kolorit Weißfleckung	Zunahme der Indole, Kupferspeicherung in der Leber Eisenstoffwechselstörung Leberzirrhose
<u>Nagelplatte:</u> milchige Trübung etc.	Eiweißmangel
<u>Durchblutungsveränderungen:</u> Palmar- u. Plantarerythem, Teleangiektasien (Gesicht u. Hals), Spider naevi (Hals, Thorax, Schulter)	verminderter Östrogenabbau bei Leberzirrhose/ Alkoholblockade der sympathischen Innervation der Hautgefäße
<u>Erhöhte Lädierbarkeit:</u> Häufige Hautverletzungen (Rhagaden) Hämatombildung Ulcer (Füße)	Hautatrophie Brüchigkeit der Gefäße/ Leberzirrhose neurotrope Störung
<u>Verlust der Schambehaarung:</u>	Verminderter Östrogenabbau
<u>Facies alcoholica</u>	komplexe Pathogenese

Besonders charakteristisch ist nach SCHULER (1981) die Facies alcoholica: Das Gesicht ist gedunsen (bei Frauen sog. Puppengesicht), wirkt undifferenziert und spiegelt "eine verminderte geistige Regsamkeit und Abstumpfung" wider. Später erschaffen die Gesichtszüge infolge Atrophie der Haut bis zum Schwund des subkutanen Fettgewebes. Es kommt zu einer Grobporigkeit der Haut in Verbindung mit Teleangiektasien, insbesondere im Mittelgesicht.

An den Augen fallen auf: feuchtglänzende Bulbi, Konjunktivitis, Rötung der Lidränder, Erweiterung der Skleralgefäße, gelbliche Färbung der Konjunktivalschleimhaut, Abflachung der Tränenseen mit der Folge eines ständigen Tränenflusses.

Im Mundbereich bestehen Rhagaden und Infektionsherde an den Mundwinkeln, lividrote Färbung der Lippen sowie eine starke Rötung der Zungen- und Rachenringschleimhaut. Schließlich begünstigt der chronische Alkoholabusus die Manifestation einer Reihe von Hautkrankheiten oder aggraviert den Befund, z.B. bei Dupuytren'scher Kontraktur, Kontaktdermatitis, Unterschenkel- und Fußekzem, Follikulitis, seborrhoischer Dermatitis, Porphyria cutanea tarda, Lichtdermatosen, Psoriasis, Rosacea, Akne (bei Männern ohne Hirntrauma) (SCHULER 1981).

VI. Die Infektionsresistenz-Minderung als alkohol-toxischer Schaden

Bei Alkoholikern besteht eine Resistenzminderung des Organismus gegen alle Arten von spezifischen und unspezifischen Infektionen.

Besonders häufig besteht bei chronischen Trinkern eine schwere Verlaufsform der Tuberkulose. PROKOP (1975) stellte unter 214 verstorbenen Tuberkulosekranken in einer Lungenheilstätte 113 chronische Trinker (= 52,8%) fest. LUDS und BUTER-WEIDEN (1981) fanden einen Anteil von 25 - 40 % Alkoholikern unter Tuberkulosekranken, GELB et al. (1973) einen Anteil von 54%. Die Tuberkulosehäufigkeit ist bei chronischen Alkoholikern fast 40 mal größer als bei der Gesamtbevölkerung. Für ZIVY (1955) ist der tuberkulöse Alkoholiker "das letzte Bollwerk" dieser Erkrankung.

PLIESS (1975) fand unter 40 Sektionsfällen mit akut reaktiver tödlicher Lungen-TBC 5 Alkoholikerfälle (12,5%). Bei tuberkulösen Alkoholikern bestand früher eine Letalität von 38% (KERNTKE 1969).

Auch unspezifische Lungeninfektionen (rezidivierende Bronchitis, Pneumonie) treten klinisch beim Alkoholiker gehäuft auf (REMY 1973, EMIRGIL et al. 1974, GOEBEL 1978).

ROSSEL (1969) fand in einer gerichtsmedizinischen Sektions-untersuchung bei 113 Alkoholikern 3 mal so viele tödliche Luftweginfektionen wie bei einer Vergleichsgruppe von Nicht-alkoholikern.

Im eigenen Sektionsmaterial zeigten 96 von 166 Fällen (57,8%) schwere, infektiös bedingte Organentzündungen, häufig mit Beteiligung mehrerer Organe. Bezogen auf die Anzahl aller Organinfektionen (145) stehen Infekte der Bronchien, Lungen und Pleura mit 100 Infektionen (68,9%) an erster Stelle (= 60,2% des Gesamtkollektivs) (Tab. 18). Eine schwere aktiv-progrediente Lungen-TBC bestand bei 13 von 166 Fällen (7,8%). Infektionen des Urogenitalsystems zeigten 14,4 % der Fälle. Infektionen sind auch als richtungsgebende Todesursache bei chronischen Alkoholikern von Bedeutung. Doch existieren hierzu nur spärliche Literaturangaben. Bei 133 von POWELL und KLATSKIN (1968) untersuchten Todesfällen mit alkoholisch bedingter Leberzirrhose war nur in 3,1 % eine Infektion die Todesursache. Bei 42 Alkoholiker-Todesfällen fanden SHERLOCK et al. (1971) unmittelbar tödliche Infektionen in 11%. Im Material von ROSSEL (1969) verstarben etwa 25 % der Fälle an einer Pneumonie.

Im eigenen Sektionsmaterial war bei fast 30 % der Fälle (Tab. 20) eine schwere Organinfektion die unmittelbare Todesursache, davon bei 10 Fällen (6%) des Gesamtkollektivs eine Lungentuberkulose.

Pathogenetisch wird die Infektionsneigung bei Alkoholikern als multifaktoriell bedingt angesehen. Bedeutsam sind eine Fehl- oder Mangelernährung, alle im Rahmen der vorliegenden Untersuchung genannten Organstörungen mit ihren konsekutiven Stoffwechselstörungen. Diskutiert wird auch eine direkt-toxische Einwirkung von Äthanol bzw. seiner Metaboliten auf die Infektionsresistenz der Organe.

GOEBEL (1978) berichtet über Tierexperimente, bei denen Alkoholgaben zu Pneumokokken-Pneumonien führten. EMIRGIL et al. (1974) fanden bei 23 Alkoholikern eine eingeschränkte Lungenfunktion, eine unmittelbare Korrelation zwischen der Menge des konsumierten Alkohols und der Lungenkapazität, dem Residualvolumen und der Vitalkapazität. Die Autoren vermuten eine direkte toxische Äthanolwirkung, die zu einem obstruktiven Lungenschaden führen soll und dem klinischen Bild der chronischen Bronchitis entspricht. Das Rauchen soll nur eine untergeordnete Rolle spielen. Diese Untersuchungsergebnisse müssen bezweifelt werden, da die Befunde der toxischen Wirkung der Rauchgewohnheiten kaum von einem fraglichen Alkoholschaden der Lunge unterschieden werden können. Dies gilt umso mehr, wenn chronische Trinker gleichzeitig Raucher sind.

Weiterhin sind alkoholtoxische Hemmeffekte auf die zelluläre Infektabwehr zu berücksichtigen, insbesondere auf die Abwehrfunktion der Leukozyten (vergl. Abschnitt 7.3.). ATKINSON et al. (1977) diskutieren die Bedeutung einer cAMP-Erhöhung (zyklisches Adenosin-3,5-Monophosphat), welche die Infektionsabwehr durch einen Verlust der lysosomalen Enzyme in Makrophagen und Leukozyten sowie durch die Hemmung der Lymphozytenaktivierung behindern soll. Für den schweren, rezidivierenden und oft tödlichen Verlauf von Infektionen bei chronischen Trinkern ist aber auch die Persönlichkeitsabänderung von Bedeutung. KERNTKE (1968) verweist auf die Indifferenz des Alkoholikers gegenüber Beschwerden und scheinbar banalen Infektionen, eine veränderte Bewußtseinslage für das Krankheitsgefühl, die den Trinker erst spät zum Arzt führt und die Arzt-Patienten-Compliance stark erschwert (Abbruch der Therapie durch den Patienten).

Eine Erschwerung der Infektions-Therapie infolge Medikamenten-Unverträglichkeit resultiert, wenn bei Alkoholikern eine Leberzirrhose besteht. Dies betrifft insbesondere die

Therapie der Tuberkulose, die bei Alkoholikern in einem hohen Prozentsatz Rezidivneigung zeigt. Bei Alkoholikern sollen insbesondere Isoniazid (INH) und Rifampicin nur eingeschränkt oder gar nicht angewandt werden (LUDES und BUTER-WEIDEN 1981).

Korrelationen zwischen der Infektionsresistenz-Minderung und bestimmten Organschäden sind nicht sicher bewiesen. Lediglich HEYMER et al. (1964) machen auf eine erhöhte Empfindlichkeit chronischer Alkoholiker mit Leberzirrhose gegenüber Infektionen aufmerksam. Diese Angaben können wir am eigenen Sektionsmaterial nicht bestätigen: Die Häufigkeit der Leberzirrhose lag bei den Infekt-Todesfällen deutlich niedriger als im Gesamt-Kollektiv. Dagegen ergab sich eine Korrelation zum Körpergewicht: eine Kachexie fand sich im Gesamtkollektiv bei 33%, dagegen bei 50 % der Infekt-Todesfälle.

Infektionen können aber den Verlauf einer bestehenden Leberzirrhose verschlimmern oder die Manifestation einer latenten Hirnfunktionsstörung hervorrufen. LUTTEROTTI (1964) macht darauf aufmerksam, daß bei chronischen Trinkern ein banaler Infekt, eine Pneumonie oder ein Trauma ein "labiles Gleichgewicht" stören und zum Tod durch ein Delir oder Leberinsuffizienz führen kann.

VII. Unfall und Alkoholismus

FEUERLEIN gibt an, daß bei chronischen Alkoholikern Unfälle 2,7 mal (1975) bis 3,6 mal (1977) häufiger auftreten als bei Nichtalkoholikern. LINDSELL et al. (1982) machten bei 149 Alkoholikern, die wegen einer Leberuntersuchung die Klinik aufsuchen mußten, routinemäßig eine Röntgen-Thorax-Aufnahme. Zeichen alter Rippenfrakturen fanden sich gegenüber einem Vergleichskollektiv signifikant häufiger. Die Autoren glauben, daß der Nachweis einer frakturierten Rippe ein wichtiger Hinweis auf einen Alkoholabusus ist.

Besonders bei Verkehrsunfällen ist Alkoholgenuß eine Hauptursache. Nach HAENISCH (1980) standen 40% der Verkehrsteilnehmer, die in einen tödlichen Unfall verwickelt wurden, unter Alkoholeinfluß. Nach Angaben im "Jahrbuch 1983 zur Frage der Suchtgefahren" wurden im Jahre 1981 2650 Personen durch alkoholbeeinflusste Verkehrsteilnehmer getötet. Dies entspricht einem Anteil von 22,7% aller tödlichen Verkehrsunfälle. Von 150.642 Entziehungen der Fahrerlaubnis des Jahres 1981 wegen strafbarer Handlungen wurden 92,7 % wegen Trunkenheit konfisziert.

Es muß angenommen werden, daß ein großer Teil der Unfallverursacher chronische Trinker waren. Für diese Annahme spricht eine Untersuchung von RUSTER et al. (1980). Sie befragten 120 chronische Trinker über ihr Verhalten im Straßenverkehr. 79 % der Trinker gaben an, häufig (unterschiedlich) stark alkoholisiert am Straßenverkehr teilgenommen zu haben.

Im eigenen Sektionsmaterial fanden sich bei 12 Fällen Residuen alter Frakturen (6 mal im Schädelbereich, 5 mal an den Extremitäten, 1 mal Wirbelkörper). Da bei klinischen Sektionen eine "eingehende Untersuchung" des Skelettsystems im allgemeinen nicht erfolgt, haben wir sicherlich nur einen Teil alter Frakturen festgestellt. Hinzu kommen 10 Fälle mit einem akuten Schädel-Hirn-Trauma. Damit ergibt sich ein Mindest-Prozentsatz von 13% für die Frakturhäufigkeit bei Sektionen von chronischen Alkoholikern. Dieser Unfall-Prozentsatz würde bedeutend ansteigen, wenn man vorausgegangene Unfälle berücksichtigen könnte, bei denen nur Weichteilverletzungen auftraten.

VIII. Todesursachen bei Alkoholismus

Eine klinische Übersicht über die richtungsgebenden Todesursachen bei chronischen Trinkern konnten wir in der Literatur nicht auffinden. Angaben von HACKL (1983) betreffen die

statistische Berechnung von Mortalitätszahlen bei chronischem Alkoholismus und werden im Abschnitt IX berücksichtigt. Auch eine Aufgliederung von Alkoholiker-Sektionsfällen nach Todesursachen fehlt in der Literatur.

Im eigenen Sektionsmaterial ergaben sich die in den Tabellen 19 und 20 aufgeführten richtungsgebenden Todesursachen sowie Unfälle.

Diese lassen sich, wie folgt, zusammenfassen:

<u>Tödliche Organleiden, davon</u>	<u>64,4 %</u>
Leberzirrhose u. Fettleber mit Fibrose	28,3%
Alkoholismus-Myokardiopathie	22,9%
Pankreasnekrose, Pankreatitis	10,8%
Magenulcus/WERNICKE-Encephalopathie	2,4%
<u>Infektionen, davon</u>	<u>29,5 %</u>
der Lunge	19,9%
verschiedene Organe	9,6%
<u>Unfälle (Schädel-Hirn-Traumen)</u>	<u>6,0 %</u>
Summe	99,9 %

Diese prozentuale Aufgliederung ist aus folgenden Gründen nur von eingeschränkter Bedeutung:

- Unfälle sind unterrepräsentiert, da unser Sektionsmaterial alkoholisierte Opfer von Verkehrs-, Arbeits- und Sportunfällen nicht enthält.
- Es findet sich nur 1 Delir-Todesfall. Hier spiegelt sich der beträchtliche Rückgang der Delir-Mortalität durch Therapieerfolge wider.
- Todesfälle an Alkoholismus-Myokardiopathie sind überrepräsentiert, weil im Untersuchungszeitraum (1966 - 1974) klinisch die akute AMP (Beri-Beri-Typ) offenbar häufig nicht erkannt und entsprechend behandelt wurde. Für diese Annahme spricht, daß in den folgenden Jahren bei zahlreichen

Alkoholiker-Sektionen dieser Typ der AMP nur noch äußerst selten gefunden wurde.

d) Auch Todesfälle durch Infektionen wurden in den folgenden Sektionsjahrgängen in deutlich geringerer Frequenz beobachtet, wahrscheinlich als Folge der inzwischen verbesserten chemotherapeutischen Möglichkeiten.

Bezogen auf die Gegenwart, dürften mehr als 70 % der Todesfälle bei chronischen Alkoholikern auf einen nicht mehr therapeutisch beeinflussbaren Verlauf der Leberzirrhose und der Pankreasnekrose zurückzuführen sein.

IX. Die Bedeutung der Alkoholintoxikation für die Todesursachenstatistik

Die Führung einer amtlichen Todesursachenstatistik ist von großer Bedeutung für politische Entscheidungen im volkswirtschaftlichen, sozialmedizinischen und medizinischen Bereich und ermöglicht versicherungsrechtliche Konsequenzen.

Die statistische Erfassung der Todesursachen erfolgt in der Bundesrepublik nach der "Internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen" (ICD 1979) nach der dreistelligen Systematik (DAS) unter Berücksichtigung der "Zusatzklassifikation (E) der äußeren Ursachen bei Verletzungen und Vergiftungen".

Bei der Klassifikation der Todesursachen liegt der Primat bei den wesentlichen, den Tod bedingenden morphologischen oder funktionellen Organschäden. In zweiter Ordnung werden generalisierte Erkrankungen erfasst: Infektions- und parasitäre Erkrankungen; Neubildungen; Endokrinopathien; Störungen der Ernährung, des Stoffwechsels und des Immunsystems. Eine dritte Kategorie betrifft Mißbildungen und pränatale Schäden. Die vierte Kategorie umfasst Verletzungen und Vergiftungen mit der "Zusatz-Klassifikation E". Nur diese ist nach ursächlichen Gesichtspunkten ("äußere Ursachen") gegliedert.

Tödliche Auswirkungen des Äthanol-Abusus sind im ICD (DAS)-E-System an verschiedenen Stellen erfasst:

DAS 291: "Alkoholpsychosen"

DAS 303: "Alkoholabhängigkeit"

DAS 980: "Toxische Wirkungen durch Alkohol"

aufgegliedert in:

E 860 : "Vergiftung (Unfall) durch Alkohol, anderweitig nicht klassifiziert"

E 950 : "Selbstmord oder Selbstbeschädigung durch Vergiftung mit festen oder flüssigen Stoffen"

E 980 : "Vergiftung durch feste oder flüssige Stoffe, unbestimmt, ob unbeabsichtigt oder vorsätzlich"

Aus dieser Klassifikation ergibt sich, daß Alkoholismusbedingte Todesfälle nach ihrer Ursache nur dann erfasst werden, wenn es sich entweder um psychiatrische Krankheiten oder um akute Alkoholvergiftungen handelt. Die häufigen Selbstmorde und tödlichen Unfälle von chronischen Alkoholikern bleiben ursächlich unberücksichtigt, desgleichen die zahlreichen Todesfälle durch Organschäden und Infektionen bei chronischen Alkoholikern. Damit wird die Internationale Klassifikation der Todesursachen (ICD-DAS-E-System) der Bedeutung von tödlichen akuten und chronischen Alkoholschädigungen keineswegs gerecht.

Der akute Alkoholrausch ist ein wesentlicher Faktor der Lebenszeitverkürzung und spielt nicht nur bei Verkehrsunfällen (vergl. Abschnitt VII) sondern auch bei Arbeits-, Sport- und sonstigen Unfällen eine wesentliche Rolle. So sollen z.B. 25 - 40 % der Unfälle (mit 30 % Mortalität) beim alpinen Skilauf und etwa ein Drittel der tödlichen Arbeitsunfälle durch akuten Alkoholrausch bedingt sein; 35 % der Selbstmörder stehen unter Alkoholeinfluß (zit. nach HACKL 1983).

Bei chronischen Alkoholikern ist die Selbstmordrate 8-75

mal (zit. nach FEUERLEIN 1975) bzw. 12-75 mal (zit.nach HACKL 1983) höher als bei der Gesamtbevölkerung.Die Rate der alkoholisierten Verkehrsunfall-Opfer wird statistisch nicht erfasst,ist aber als sehr bedeutend einzuschätzen. (vergl. Abschnitt VII).Dabei sind indirekt auch die nicht alkoholisierten "Opfer gewissenloser betrunkenen Kraftfahrer" (SCHMIDT 1983) zu berücksichtigen.Hinzu kommen die Todesfälle durch Organschäden bei chronischen Alkoholikern,an erster Stelle die Leberzirrhose. Nach FEUERLEIN (1975) sind mindestens 50 % der Leberzirrhosen durch einen Alkoholschaden bedingt.Nach unseren Beobachtungen am Sektionsmaterial dürfte dieser Prozentsatz weitaus höher anzusetzen sein.Bereits bei einem Prozentsatz von nur 50 % ergeben sich nach dem Statistischen Jahrbuch für das Jahr 1979 ca 8400 Todesfälle durch eine alkoholbedingte Leberzirrhose.CARL (1983) schätzt die Größenordnung aller Todesfälle durch Alkoholfolgen auf den 15-fachen Wert der 600 Drogentoten im Jahre 1981.Die sich aus dieser Schätzung ergebende Zahl von 9000 "Alkohol-Todesfällen" liegt sicherlich viel zu niedrig,wenn man einerseits die Zahl der Todesfälle durch eine alkohol-bedingte Leberzirrhose und andererseits deren Anteil von nur 30 % an den Todesursachen bei chronischen Alkoholikern in unserem Sektionsmaterial (1966 - 1974) berücksichtigt.Selbst wenn man den Anteil der Leberzirrhose auf derzeit 50 % der Todesursachen bei chronischen Alkoholikern ansetzt, müssen im Jahre 1979 mindestens 16.800 Todesfälle durch chronischen Alkoholismus bedingt gewesen sein.Rechnet man die durch akute Alkoholisierung bedingten Todesfälle (im wesentlichen Unfälle) hinzu,dürften die durch akute und chronische Auswirkungen des Alkoholgenusses bedingten Todesfälle in der Bundesrepublik im Jahre 1979 eine Zahl von mindestens 20.000 "Alkohol-Todesfällen"erreichen. Diese Zahl entspricht einer Mortalität von 32,6 je 100.000 Einwohner.

Ein Vergleich mit der amtlichen Todesursachenstatistik 1979 (Tab.30) ergibt, daß "Alkohol-Todesfälle" nach ihrer Mortalitätshäufigkeit an 5.Stelle einzuordnen wären.

Tabelle 30

Mortalität nach ausgewählten Todesursachen im Jahre 1979
(Statistisches Jahrbuch 1981 für die Bundesrepublik Deutschland) unter Berücksichtigung von "Alkohol-Todesfällen"

Ausgewählte Todesursachen	Pos.Nr.der ICD von 1979	Mortalität je 100.000. Einwohner
<u>Krankheiten des Kreislaufsystems</u>	390 - 459	<u>577,7</u>
<u>Bösartige Neubildungen, davon</u>	140 - 208	<u>252,1</u>
Luftröhre, Bronchien, Lunge	162	39,6
Dick- und Mastdarm	153, 154	36,2
Magen	151	30,2
Brustdrüse	174, 175	20,1
<u>Unfälle</u>	E 800-949	<u>46,2</u>
<u>Erkrankungen der Atmungsorgane, davon</u>	460 - 519	?
Chronische Bronchitis	490, 491	22,9
Pneumonie	480 - 486	22,4
<u>"Alkohol-Todesfälle" (Mindestschätzung)</u>	∅	<u>32,6</u>
<u>Leberzirrhose</u>	571	<u>27,5</u>
<u>Endokrinopathien, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</u>	240 - 269	<u>24,7</u>
davon Diabetes mellitus	250	<u>23,4</u>
<u>Selbstmord und Selbstbeschädigung</u>	E 950-959	<u>21,5</u>
<u>Infektionskrankheiten, davon</u>		
Tuberkulose	010 - 018, 137	3,5
Meningokokken-Infekte	036	0,2
Syphilis	090 - 097	0,2

HACKL (1983) stellt fest, daß man die Todeszahlen im amtlichen Todesursachenregister der Stadt Wien für "Alkoholismus-Fälle" mit einem Faktor zwischen 45 und 69 multiplizieren muß, um "echte Werte" zu erhalten. Er errechnet für den akuten Alkoholismus Mortalitätswerte (je 100 000 Einwohner) zwischen 6,3 und 7,8, für den chronischen Alkoholismus zwischen 18,9 und 47,3. Damit ergibt sich eine Gesamt-Mortalität zwischen 25,2 und 55,1.

In der Todesursachenstatistik der Bundesrepublik Deutschland ergibt sich eine erstaunliche Diskrepanz zwischen der Berücksichtigung weniger Fälle bei einigen ursächlich definierten Infektionskrankheiten und der praktischen Nichtberücksichtigung von Alkohol-Todesursachen. Diese erscheinen zwar mit wenigen Fällen bei den psychiatrischen Krankheiten (Abschnitt V der ICD 292 und 303), die enorme Zahl anderer alkohol-bedingter Todesursachen "verschwindet" aber in zahlreichen organ-bezogenen Rubriken.

Der Einwand, daß es sich insbesondere bei den Organschäden des chronischen Alkoholikers um Spätfolgen der Intoxikation handelt, die statistisch nicht erfasst werden können, ist aus den folgenden Gründen irrelevant:

In der ICD 1979 und der Zusatzklassifikation E sind Spätfolgen von infektiösen und parasitären Erkrankungen (DAS 139-139), von Unfallverletzungen (E 929), von vorsätzlichen Verletzungen (E 969) und von Kriegsverletzungen (E 999) ursächlich, d.h. unabhängig von ihrer Organlokalisation, aufgeführt.

Die enorme sozialmedizinische und volkswirtschaftliche Bedeutung (vergl. Seite 68-70) des akuten und chronischen Alkoholmißbrauchs sollte sich auch in der amtlichen Todesursachenstatistik widerspiegeln. Dazu wäre eine Änderung bzw. Erweiterung der Zusatz-Klassifikation E zur ICD 1979 erforderlich.

E. Zusammenfassung

A. Einleitung

Die Auswirkungen des akuten Alkoholrausches und des chronischen Alkoholmißbrauches sind in volkswirtschaftlicher, sozialer und sozialmedizinischer Hinsicht sowie für das Schicksal der Betroffenen von außerordentlicher Bedeutung. Insbesondere die Todesfälle durch die Auswirkungen eines chronischen Alkoholmißbrauches spiegeln sich aber nicht in der amtlichen Todesursachen-Statistik wider. Über den Anteil der chronischen Organschäden bei Alkoholikern und ihre Bedeutung als richtungsgebende Todesursachen liegen nur einige wenige Mitteilungen vor, während über die Art der Organschäden bei chronischem Alkoholismus in zahlreichen Veröffentlichungen berichtet wurde.

Es wurde daher das Spektrum aller morphologischen Organveränderungen und ihr Anteil bei chronischen Alkoholikern sowie ihre Bedeutung als richtungsgebende Todesursache untersucht.

B. Material und Methodik

Aus 8685 Sektionsfällen von Jugendlichen (ab 16. Lebensjahr) und Erwachsenen in 9 Sektions-Jahrgängen (1966 - 1974) des Pathologischen Institutes der Stadt Nürnberg wurde ein Kollektiv von 166 "Alkoholismus"-Todesfällen zusammengestellt. Die Auswahl der Fälle erfolgte aufgrund entsprechender Hinweise über einen chronischen Alkoholmißbrauch in den klinischen Todesbescheinigungen. Es wurden zahlreiche Parameter berücksichtigt. Bei 46 Fällen mit einem makroskopisch manifesten oder klinisch angenommenen Myokardschaden wurden, soweit vorhanden, die histologischen Herzmuskelpräparate nachbeurteilt und die Krankengeschichten ausgewertet.

Bei den Todesursachen wurden, entsprechend dem Aufbau der amtlichen Todesbescheinigung unterschieden: III. (un)mittelbare Todesursache, als Folge der II. richtungsgebenden

Todesursache, als Folge des I. tödlichen Grundleidens (chronischer Alkoholismus).

Richtungsgebende Todesursachen waren entweder die Auswirkungen eines Alkoholismus-bedingten Organleidens oder schwere Infektionen infolge einer Alkoholismus-bedingten Minderung der Infektionsresistenz oder Unfälle im akuten Alkoholrausch bei chronischen Trinkern. Weiterhin wurden die unmittelbare Todesart und akzessorische Todesursachen berücksichtigt.

C. Ergebnisse

I. Allgemeine Angaben

- 1) Die Häufigkeit von "Alkoholismus"-Sektionsfällen im berücksichtigten Sektionsmaterial des Pathologischen Institutes der Stadt Nürnberg liegt in dem Untersuchungszeitraum bei 2,5 %, wobei zahlreiche Todesfälle durch eine Leberzirrhose nicht berücksichtigt wurden, wenn die klinische Angabe eines chronischen Alkoholmißbrauches fehlte.
- 2) Bei der Geschlechtsverteilung besteht eine Androtropie von 6 : 1. Das Durchschnitts-Sterbealter beträgt 50,4 Jahre und zeigt keine Geschlechtsdifferenz. 53% der Patienten verstarben vor dem 50. Lebensjahr.
- 3) Das Körpergewicht entsprach bei der Hälfte der Fälle dem Normgewicht. Bei einem Drittel wurde das Normgewicht bis zur extremen Kachexie unterschritten.

II. Alkoholbedingte Organschäden

1) Leber

Bei 52,4 % der Fälle bestand eine Leberzirrhose, stark überwiegend kombiniert mit einer Parenchymverfettung. 18,1 % zeigten unterschiedliche Grade der Parenchymverfettung mit geringer bis deutlicher portaler und intralobulärer Fibrose. Bei 25,3 % ergab sich eine Verfettung unterschiedlichen Grades, darin eingeschlossen 7,2 % mit einer hochgradig ausgeprägten Fettleber. Nur bei 4,2 % der Fälle

ließ sich kein Leberschaden nachweisen.

Das Lebergewicht lag bei 30,8 % in der "Schwankungsbreite der Norm", bei 57,2 % deutlich bis beträchtlich über der Norm (Höchstwert: 4100 g). Nur bei 12,3 % der Fälle fand sich eine ausgeprägte Schrumpfleber.

Es wurden weitere Gesichtspunkte berücksichtigt: Komplikationen des Leberschadens, Häufigkeit der Leberzirrhose-Folgen, die mittelbaren Todesursachen, die Korrelationen zwischen der klinischen Diagnose "Leberkoma" und dem Sektionsbefund, die Alters- und Geschlechtsverteilung der Zirrhose-Fälle und die Korrelationen des Leberschadens zu anderen Alkoholismus-bedingten Organschäden.

2) Pankreas

Bei 32 % der Fälle fanden sich auffällige Befunde, davon bei 49 % eine ausgesprochene Atrophie, bei 45,3 % eine nekrotisierende Pankreatitis unterschiedlicher Art, bei 5,7 % eine eitrige Pankreatitis. Bei der nekrotisierenden Pankreatitis liegt das Durchschnitts- Sterbealter mit 43,7 Jahren um 7 Jahre niedriger als im Gesamt-Kollektiv. Dieser Organschaden fand sich fast ausschließlich bei Männern.

3) Magen-Darm-Trakt

Erwähnenswert sind nur Magenbefunde bei 30,7 % der Fälle (Erosionen, Resektionsmagen, Ulcera, Ulcusnarben).

4) Hirnbefunde

Da nur bei 70 % der Fälle eine makroskopische Hirnsektion und nur bei einem Teil dieser Fälle auch mikroskopische Untersuchungen erfolgten, ist eine Aussage über den Anteil von morphologischen Hirnschäden bei chronischen Alkoholikern nicht möglich. Nur bei 2 Fällen fand sich der typische Befund einer WERNICKE-Encephalopathie. 16 Fälle (13,8 % der makroskopischen Hirnsektionen) zeigten eine deutliche Großhirnatrophie. Dagegen bestanden klinische

Zeichen einer Hirnfunktionsstörung bei 37,9 % des Sektionskollektivs. Bei diesen konnte eine überdurchschnittliche Kombination mit einem Alkoholschaden der Leber nicht festgestellt werden.

5) Peripheres Nervensystem

Eine systematische Untersuchung auf degenerative Prozesse wurde nicht durchgeführt.

6) Herz

46 Fälle (27,7 %) ergaben den Befund einer Alkohol-bedingten Myokardiopathie (AMP), von denen 36 Fälle aufgrund der Nachuntersuchung der histologischen Herzmuskelschnitte klassifiziert werden konnten. 10 Fälle zeigten Befunde wie bei akuter AMP, 15 Fälle wie bei chronischer AMP. Bei 11 Fällen ergaben sich Kombinationsbefunde von akuter und chronischer AMP.

73,9 % der 46 Fälle mit AMP zeigten eine Kombination mit stärkergradiger Parenchymverfettung oder Zirrhose der Leber.

Durch Auswertung der Krankengeschichten wurde versucht, die Kombinationshäufigkeit der AMP mit klinischen Parametern festzustellen (Zeichen der Herzinsuffizienz, EKG-Befunde, Polyneuropathie, Hypokaliaemie). Dabei ergab sich eine eindeutige Korrelation nur zwischen der akuten AMP und einer Polyneuropathie.

Bei den Fällen mit AMP liegt das Durchschnitts-Sterbealter mit 45 Jahren unter dem Mittelwert des Gesamt-Kollektivs; mehr als ein Drittel der Fälle mit AMP verstarb in einem Alter von weniger als 40 Jahren.

Auffällig ist eine geringe Koinzidenz mit einer Koronarsklerose oder einem Myokardinfarkt bei unseren Alkoholiker-Sektionen: Nur 4,8 % der Fälle zeigten eine stärkergradige Koronarsklerose, 62,7 % eine geringfügige bis mittelgradige Koronarsklerose. Nur bei 5 Fällen bestanden ein frischer kleiner Herzinfarkt bzw. kleine Infarktschwielen.

III. Minderung der Infektionsresistenz

57,8 % der Fälle ergaben stärkergradige, infektiös bedingte Organ-Entzündungen, davon in 60,2 % am Atmungstrakt, in 14,4 % am Urogenitalsystem. Eine schwere aktiv-progrediente Lungen-Tuberkulose bestand bei 7,8 % im Gesamtkollektiv.

IV. Unfälle

Residuen alter Knochenfrakturen wurden bei 7,3 % aller Fälle festgestellt. 10 Patienten verstarben an den Folgen eines frischen Schädel-Hirn-Traumas.

V. Todesursachen

Bei allen Fällen wurde der chronische Alkoholismus als tödliches Grundleiden gewertet. Die richtungsgebenden Todesursachen wurden in folgender Weise differenziert:

- a) Alkoholismus-bedingtes Organleiden (64,4 % des Gesamtkollektivs). Innerhalb dieser Gruppe entfallen 44 % auf einen schweren Leberschaden, 35,5 % auf einen Alkohol-Myokardschaden und 16,8 % auf einen Pankreasschaden.
- b) Alkoholismus-bedingte Minderung der Infektionsresistenz (Tod durch Infektionen) mit einem Anteil von 29,5 % am Gesamtkollektiv. Innerhalb dieser Gruppe dominieren tödliche Lungeninfektionen mit 67,3 %.
- c) Alkoholismus-bedingter tödlicher Unfall bei 6 % aller Fälle.

Außerdem wurden unterschiedliche unmittelbare Todesursachen (Todesart) berücksichtigt.

D. Diskussion

I. Die sozialmedizinische Bedeutung des übermäßigen Alkoholkonsums

Auf die volkswirtschaftlichen Konsequenzen wird ausführlich hingewiesen. Von besonderer Bedeutung ist die hohe Zahl der jugendlichen Alkoholiker in der Bundesrepublik.

II. Die Organotropie bei chronischem Alkoholismus

Es werden die Kombinations-Häufigkeiten von funktionellen und morphologischen Organschäden bei Sektionsfällen chronischer Alkoholiker diskutiert. Bei der Leberzirrhose ergibt sich kein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines weiteren alkoholischen Organschadens. Doch sind die akute Pankreasnekrose und die Alkoholismus-bedingte akute und chronische Myokardiopathie häufig mit einem schweren Leberschaden und einer Hirnfunktionsstörung kombiniert. Im Präfinalstadium eines schweren Leberschadens wird die symptomatische Manifestation eines bis dahin latenten Myokardschadens begünstigt. Das Gleiche gilt für die Manifestation einer Hirnfunktionsstörung bei einem Alkoholismus-bedingten Myokardschaden. Im übrigen ist aber ein innerer ursächlicher Zusammenhang zwischen den einzelnen Organschäden nicht ersichtlich. Die Organotropie der chronischen Alkoholschädigung hat offenbar eine individuelle (genetisch bedingte ?) Basis.

III. Kausale Genese der chronischen Alkohol-Intoxikation

Der Äthanol-Stoffwechsel wird ausführlich dargestellt unter Berücksichtigung primärer, sekundärer und tertiärer Ursachen der Alkohol-Toxizität.

IV. Ergebnisse bei Alkoholiker-Obduktionen

Die Häufigkeit von Fällen mit chronischem Alkoholismus im Sektionsmaterial variiert in der Literatur zwischen 1% und 13,3 %. Im eigenen Sektionsmaterial ist ein Anstieg der Häufigkeit von 1,4 % im Jahre 1966 auf 4,5 % im Jahre 1974 festzustellen.

Die Lebenszeit wird durch chronischen Alkoholismus wesentlich verkürzt.

Der Ernährungszustand zeigte im eigenen Material starke Variationen.

V.Organschäden durch chronischen Alkoholismus

1.Alkohol-toxisch bedingter Leberschaden

Es werden die verschiedenen makro-mikroskopischen Manifestationen der Alkoholismus-Leberschädigung dargestellt, die Häufigkeit, Pathogenese, die funktionellen Folgen und die Korrelationen des Leberschadens mit anderen Organschäden ausführlich diskutiert.

2.Alkohol-toxischer Pankreasschaden

Die Diskussion erfolgt in gleicher Weise wie für den Leberschaden.

3.Alkohol-toxische Schäden am Magen-Darm-Trakt

Abgesehen von funktionellen Störungen treten relativ häufig morphologische Schädigungen am Magen auf. Doch sind die Auffassungen über eine Alkoholismus-bedingte Entstehung des peptischen Magenulcus unterschiedlich.

4.Schäden am ZNS

Die morphologischen und funktionellen Folgen am Gehirn bei chronischem Alkoholismus werden übersichtlich dargestellt. Ihre Häufigkeit, Pathogenese und klinische Symptomatik wird diskutiert. Bei den eigenen Sektionsfällen erfolgte keine systematische mikroskopische Hirnuntersuchung.

5.Schäden am peripheren Nervensystem

Auf die morphologisch unterschiedlichen Substrate einer Polyneuropathie wird hingewiesen. Die Häufigkeit im eigenen Sektionsmaterial ließ sich nicht bestimmen, da nicht alle Krankengeschichten zur Verfügung standen und auf den Sektionsanforderungs-Formularen das Vorliegen einer Polyneuropathie nur selten ausdrücklich erwähnt wird.

6.Alkohol-toxischer Myokardschaden

Unterschiede in der Morphologie, Pathogenese und den funktionellen Folgen der verschiedenen Formen der Alkoholismus-

bedingten Myokardiopathie werden erörtert. Die akute AMP ist häufig mit einer Polyneuropathie kombiniert. Im eigenen Material bestätigt sich weitgehend die bekannte negative Syntropie von AMP und koronarer Herzkrankheit.

7. Diverse Schäden

Häufig tritt eine sklerosierende Glomerulopathie auf, zumindest bei den Fällen mit Leberzirrhose.

Literaturangaben über Schädigungen des Endokriniums, der Haematopoese, der Haut und Mundschleimhaut werden erwähnt.

VI. Die Infektionsresistenz-Minderung als alkohol-toxischer Schaden

Besonders häufig tritt bei chronischen Trinkern eine schwere Verlaufsform der Tuberkulose auf. Auch andersartige Infektionen des Atmungs-Traktes sind sehr häufig vorhanden. Die Pathogenese der Infektionsresistenz-Minderung wird diskutiert.

VII. Unfall und Alkoholismus

Große Bedeutung hat der akute Alkoholkonsum für die Verursachung von Verkehrsunfällen mit tödlichen Ausgang. Ca. 80 % der chronischen Trinker nehmen häufig stark alkoholisiert am Straßenverkehr teil.

VIII. Todesursachen bei Alkoholismus

Die eigenen Ergebnisse (Abschnitt C.V.) beziehen sich nur auf den Zeitraum zwischen 1966 und 1974. Sie sind zu relativieren, da in der Folgezeit Todesfälle durch Auswirkungen einer AMP bzw. einer Infektionsresistenz-Minderung seltener auftraten.

IX. Die Bedeutung der Alkohol-Intoxikation für die Todesursachenstatistik

Die statistische Erfassung der "Todesursachen" (= Grundleiden) erfolgt in der Bundesrepublik nach der "Internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen" (ICD 1979) nach der dreistelligen

Systematik (DAS) unter Berücksichtigung der "Zusatzklassifikation (E) der äußeren Ursachen bei Verletzungen und Vergiftungen". Im DAS-System werden Alkoholismus-bedingte "Todesursachen" (Grundleiden) nur bei psychiatrischen Erkrankungen und unter einer Sammelziffer "toxische Wirkungen durch Alkohol" erfasst. Die Masse der Alkoholismus-bedingten Grundleiden wird im DAS-System den betroffenen Organen zugeordnet. Dadurch erfolgt eine Verschleierung der enormen Bedeutung des chronischen Alkoholismus als tödliches Grundleiden.

Die Mortalität durch akuten und chronischen Alkoholismus entspricht schätzungsweise etwa 32,6 je 100 000 Einwohner und würde damit in der Häufigkeit an 5. Stelle der Mortalitäts-Ursachen (Grundleiden) einzuordnen sein. Eine entsprechende Änderung im DAS-System der amtlichen Todesursachen-Statistik könnte die enorme sozialmedizinische und volkswirtschaftliche Bedeutung des akuten und chronischen Alkoholmißbrauchs deutlich erkennen lassen.

F.Literaturverzeichnis

1. AALSMEER, W.C. und K.F.WENCKEBACH
Herz und Kreislauf bei der Beri-beri-Krankheit, Wien.
Arch.inn.Med. 16(1929)193
2. ACKENHEIL, M., D.ATHEN und H.BECKMANN
Pathophysiology of delirious states, J.Neurol.Trans-
mission 14(1978)167
3. AHMED, S.S., G.E.LEVINSON und T.J.REGAN
Depression of myocardial contractility with low dosis
of ethanol in normal man, Circulation 48(1973)378
4. ALEXANDER, C.S.
Idiopathic heart disease.I.Analysis of 100 cases with
special reference to chronic alcoholism, Amer.J.Med.
41(1966a)213
5. ALEXANDER, C.S.
Idiopathic heart disease.II.Electron microscopic exa-
mination of myocardial biopsy specimens in alcoholic
heart disease, Amer.J.Med. 41(1966b)229
6. ALEXANDER, C.S.
The concept of alcoholic cardiomyopathy, Med.Clin.North
Amer. 52(1968)1183
7. AMELUNG, D.
Alkoholische Myokardiopathie, Verh.dtsch.Ges.inn.Med.
77(1971)365
8. AMMAN, R.
Langzeitverlauf und Therapie der chronisch-rezidivier-
enden Pankreatitis, Internist 20(1979)392
9. ANTONIN, K.H. und K.HEINKEL
Alkoholische Pankreasschäden, Therapiewoche 31(1981)4313
10. ATHEN, D.
Pathogenese, Klinik und Therapie des Alkoholdelirs,
Krankenhausarzt 50(1977)290
11. ATKINSON, J.P., T.J.SULLIVAN, J.P.KELLY und C.W.PARKER
Stimulation by alcohols of cyclic AMP metabolism in
human leukocytes, J.clin.Invest. 60(1977)284
12. AUFRECHT, D.
Die alkoholische Myocarditis mit nachfolgender Leber-
erkrankung und zeitweiliger Albuminurie, Arch.klin.

Med. 54(1895)615. zit. nach: M.G. SANDERS, Alcoholic cardiomyopathy: A critical review. Quart. J. Stud. Alcohol 31(1970) 324

13. AVDALOFF, W.

Die Alkoholepilepsie. In: Epilepsie in Berlin, Berliner Ärztekammer 16(1979)15

14. BARAONA, E.

Alkoholbedingte Störungen des Eiweißstoffwechsels, Leber Magen Darm 8(1978)271

15. BAYER, O. und F. JOST

Alkoholische Kardiomyopathie, Dtsch. med. Wschr. 97(1972) 722

16. Bayerisches Staatsministerium des Inneren

Jugend fragt Jugend. Repräsentativerhebungen bei Jugendlichen in Bayern 1973, 1976, 1980. Mittelbayerische Druckerei- und Verlagsgesellschaft Regensburg 1982

17. BECKER, V.

Pathogenese und pathologische Anatomie der chronischen Pankreatitis, Schweiz. med. Wschr. 100(1970)1194

18. BECKER, V.

Bauchspeicheldrüse. In: (Hrsg.) W. DOERR, G. SEIFERT und E. UEHLINGER, Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 6, Springer Berlin Heidelberg New York 1973

19. BENCHIMOL, A. B. und P. SCHLESINGER

Beriberi heart disease, Amer. Heart J. 46(1953)245

20. BERGES, W. und M. WIENBECK

Alkohol und Gastrointestinaltrakt. In: TESCKE, R. und C. S. LIEBER, Alkohol und Organschäden, Witzstrock Baden-Baden Köln New York (1981)74

21. BIERICH, J. R.

Pränatale Schädigungen durch Alkohol. Internist 19(1978)131

22. BISCHOFF, A.

Die alkoholische Polyneuropathie. Dtsch. med. Wschr. 96(1971)317

23. BLANKENHORN, M. A., C. F. VILTER, J. M. SCHEINKER und R. S. RUSTIN

Occidental beri-beri heart disease. JAMA 131(1946)717

24. BODE, J.C.

Leberschäden bei chronischen Alkoholikern und ihre sozialmedizinische Bedeutung. In: (Hrsg.) WANNAGAT, L, Toxische Leberschäden, Medikamente und Leber. 8. Leber-tagung der Sozialmediziner Bad Mergentheim 4.-7.10. 1973. Thieme Stuttgart (1976) 364

25. BODE, J.C.

The metabolism of alcohol: Physiological and pathophysiological aspects. J. Roy. Col. Phycns. 12 (1978) 122

26. BODE, J.C. und H. MENGE

Verdauungskanal und Alkohol, Internist 19 (1978) 116

27. BÜCKER, W. und G. SEIFERT

Zur Pathologie der Alkohol-Pankreatitis. Häufigkeit, Klassifikation, Pathogenese. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 803

28. BÖHLE, E., W. ERB und W. SIEDE

Alkohol und Fettleber, Internist 9 (1968) 247

29. BOLLINGER, O.

Über die Häufigkeit und Ursachen der idiopathischen Herzhypertrophie in München. Dtsch. med. Wschr. 10 (1884) 180

30. BOLTE, H.-D.

Alkoholkardiomyopathie. Münch. med. Wschr. 118 (1976) 355

31. BOLTE, H.-D.

Kardiale Schäden durch Alkoholüberkonsum. Diagnostik 16 (1983) 20

32. BRAUN, R.N., K. KARRER und F. PROSENC

Bemerkungen zur Statistik der Todesfälle. Münch. med. Wschr. 114 (1972) 1664

33. BRIGDEN, W. und J. ROBINSON

Alcoholic heart disease. Brit. med. J. 2 (1964) 1283

34. BRINGMANN, G.

Chemische Mechanismen der Alkoholwirkung. Naturwissenschaften 66 (1979) 22

35. BULLOCH, R.T. und M.B. PEARSE

Myocardial lesions in cardiomyopathies. In: (Hrsg) G. RIECKER, A. WEBER und J. GOODWIN Myocardial failure, Springer Berlin Heidelberg New York (1977) 251

36. BURCH, G.E. und T.D. GILES
Alcoholic cardiomyopathy. Concept of the disease and its treatment Amer.J.Med. 50(1971)141
37. CARL, W.
Anmerkungen zum Werbeaufwand für Alkohol in der Bundesrepublik 1981. In: Jahrbuch 1983 zur Frage der Suchtgefahren. Neuland Hamburg (1983)23
38. CHEY, W.Y.
Alcohol and gastric mucosa. Digestion 7(1972)239
39. CHOMETTE, G., J. EMERIT und M. AURIOL
L'hépatocyte dans l'hépatite aigue alcoolique. Confrontation histoenzymologique et ultrastructurale. Virchows Arch.A.Path.Anat.and Histol. 380(1978)31
40. CHRISTMANN, W.
Alkohol und Herz. Allgemeine Betrachtungen mit 2 kasuistischen Beiträgen. Münch.med.Wschr. 114(1972)85
41. CHVOSTEK, F.
Zur Pathogenese der Leberzirrhose. Wien.klin.Wschr. 35(1922)381, 408 zit.nach LELBACH, W.K. Chronisch-entzündliche Lebererkrankungen und Alkoholeinfluß. Dtsch.med.J. 20(1983)507
42. CLARMANN, M. VON
Klinik und Therapie des Alkoholentzugs. Fortschr.Med. 98(1980)928
43. COLMANT, H.J.
Encephalopathien beim chronischen Alkoholismus. In: (Hrsg) H. BÜRGER-PRINZ, Forum der Psychiatrie Nr.12, 1965
44. COLMANT, H.J.
Pathomorphologie des chronischen Alkoholismus. Internist 9(1968)252
45. CRAIG, J.R., L. JOHNSON, G.D. LUNDBERG, D. DATTER, H.A. EDMONDSON und S. MCGAH
An autopsy survey of clinical and anatomic diagnosis associated with alcoholism. Arch.Pathol.Lab.Med. 104(1980)452
46. CREUTZFELDT, W. und K. BECK
Erhebungen über Ätiologie, Pathogenese, Therapieerfolge und Überlebenszeit an einem unausgewählten Krankengut von 560 Patienten mit Leberzirrhose. Dtsch.med.Wschr. 91(1966)682

47. CREUTZFELDT, W., H. FEHR und H. SCHMIDT
Verlaufsbeobachtungen und diagnostische Verfahren bei der chronisch-rezidivierenden und chronischen Pankreatitis. Schweiz.med.Wschr. 100(1970)1180
48. DEMAIS, J.G., S.H. RAHIMTOOLA, M. JAMIL, G.C. SUTTON, K.M. ROSEN, R.M. GUNNAR und J.R. TOBIN
The natural cause of alcoholic cardiomyopathy. Ann. intern.Med. 80(1974)293
49. Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren
Zahlen zur Gefährdung durch Alkohol, Tabak, Rauschmittel und Medikamente. DHS-Informationsdienst 35, Nr.1/2 (1982)1
50. DÖLLE, W.
Alkohol und Gastrointestinaltrakt. Therapiewoche 31 (1981)4700
51. DOSS, M.
Alkoholbedingte Störungen des Porphyrinstoffwechsels Leber Magen Darm 8(1978)278
52. DOSS, M.
Alkohol und Porphyrie. In: TESCKE, R. und C.S. LIEBER, Alkohol und Organschäden, Witzstrock Baden-Baden Köln New York (1981)159
53. DÜRR, H.K.
Alkoholschädigung des Pankreas. Internist 19(1978)123
54. DÜRR, H.K., J. CH. BODE, R. GIESEKING, R. HAASE, I. VON ARNIM und B. BECKMANN
Änderungen der exokrinen Funktion der glandula parotis und des Pankreas bei Patienten mit Leberzirrhose und chronischem Alkoholismus. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 81 (1975)1322
55. EMIRGIL, C., B.J. SOBOL, B. HEYMANN und K. SHIBUTANI
Pulmonary function in alcoholics. Amer.J.Med. 57(1974)69
56. EVANS, W.
Alcoholic cardiomyopathy. Amer.Heart J. 61(1961)556
57. EVANS, W.
Alcoholic Myocardiopathy. Progr.cardiovasc.Dis. 7(1964)151
58. FACTOR, S.M.
Intramycardial small-vessel disease in chronic alcoholism. Amer.Heart J. 92(1976)561

59. FEIGL, W., J. H. HOLZNER, R. NEUHOLD und G. SYRE
Zur Feststellung der Todesursache. Beitrag aus der
Sicht des Pathologen Münch. med. Wschr. 116 (1974) 57
60. FENNELLY, J., O. FRANK, H. BAKER und C. M. LEEVY
Peripheral neuropathy of the alcoholic: I. Aetiological
role of aneurin and other B-complex vitamins
Brit. med. J. 2 (1964) 1290
61. FERRANS, V. J., R. G. HIBBS, D. G. WEILBAECHER, W. C. BLACK,
J. J. WALSH und G. E. BURCH
Alcoholic cardiomyopathy: a histochemical study.
Amer. Heart J. 69 (1965) 748
62. FERRANS, V. J., R. A. MASSUMI, G. I. SHUGOLL, N. ALI und W. C.
ROBERTS
Ultrastructural studies of myocardial biopsies in 45
patients with obstructive or congestive cardiomyo-
pathy. In: (Hrsg) E. BAJUSZ, G. RONA, A. J. BRINK und A.
LOCHNER Cardiomyopathies, recent advances in cardiac
structure and metabolism. Bd. 2, Urban und Schwarzen-
berg München Berlin Wien (1974) 231
63. FERRANS, V. J., L. M. BUJA und W. C. ROBERTS
Cardiac morphologic changes produced by alcohol.
In: (Hrsg) M. A. ROTHSCCHILD, M. ORATZ und S. S. SCHREIBER
Alcohol and abnormal protein biosynthesis. Biochemi-
cal and Clinical. Pergamon Press New York (1975) 139
64. FEUERLEIN, W.
Alkoholismus-Mißbrauch und Abhängigkeit. Thieme Med.
Taschenbuch, Stuttgart 1975
65. FEUERLEIN, W.
Soziologische Aspekte des chronischen Alkoholismus
In: Alkoholismus und Folgekrankheiten, Vorträge des 27.
Nürnberger Fortbildungskongresses der Bayerischen
Landesärztekammer. Schriftenreihe der Bayerischen Lan-
desärztekammer, Bd. 42 (1977) 62
66. FEUERLEIN, W.
Aktuelle Probleme des Alkoholismus, Übersicht - Epi-
demiologie. In: (Hrsg) H. H. WIECK, A. SCHRADER, H. DAUN
und R. WITKOWSKI, Krankheit Alkoholismus, Perimed Erlangen
(1981a) 9
67. FEUERLEIN, W.
Psychiatrische Krankheitsbilder des Alkoholismus. In:
TESCHKE, R und C. S. LIEBER Alkohol und Organschäden.
Witzstrock Baden-Baden Köln New York (1981 b) 225

68.FILIPPINI,L.

Leberschäden durch Alkohol."Das wissenschaftliche Taschenbuch",Abtlg.Med.Goldmann München 1971

69.FREY,M. und L.FILIPPINI

Alkoholinduzierte Hyperlipoproteinämien.Dtsch.med. Wschr. 103(1978)540

70.FRENCH,S.W.,D.S.PALMER,K.D.WIGGERS

Changes in receptor sensitivity of the cerebral cortex and liver during chronic ethanol ingestion and withdrawal.In: Advances in experimental medicine and biology,Bd.IIIa,Plenum press New York (1977)515

71.FRENCH,S.W.,E.J.BURBIGE,G.TARDER,E.BOURKE,C.G.HARKIN und T.DENTON

Lymphocyte sequestration by the liver in alcoholic hepatitis.Arch.Pathol.Lab.Med.103(1979)146

72.FRIEDREICH,N.

Die Erkrankungen des Pankreas.In:ZIEMSEN,H.W.VON, Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie,Bd.8 Leipzig 1875.zit nach:BÜCKER,W. und G.SEIFERT,Zur Pathologie der Alkohol-Pankreatitis,Dtsch.med.Wschr. 97(1972)803

73.GELB,A.F.,C.LEFFLER und A.BREWIN

Miliary tuberculosis.Amer.Rev.Resp.Dis.108(1973)1327

74.GELLERT,J. und R.TESCHKE

Leberveränderungen bei akuter und chronischer Alkoholintoxikation.Suchtgefahren 27(1981)1

75.GERBER,M.A. und H.POPPER

Relation between central canals and portal tracts in alcoholic hepatitis.Human pathology 2(1972)199

76.GERCHOW,J.

Über die Bedeutung des Alkohols für die allgemeine Kriminalität. 27.internationaler Kongress: Alkohol und Alkoholismus 6.-12.9.1964.Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren,Frankfurt (1964)145

77.GERCHOW,J. und B.HEBERLE

Alkohol-Alkoholismus Lexikon.Neuland Hamburg 1980

78.GEROK,W.,K.SICKINGER,H.H.HENNEKEUSER

Internationales Symposium Alkohol und Leber,Freiburg i.Br. 1970,Schattauer Stuttgart 1971

79. GOEBEL, K. M.
Alkoholbedingte hämatologische Störungen. Internist 19(1978)110
80. GOEBELL, H.
Alkoholwirkungen am exokrinen Pankreas. Internist 10(1969)265
81. GOEBELL, H.
Stoffwechselbedingte Schädigungen der Bauchspeicheldrüse. Mat. Med. Nordm. 27(1975)297
82. GOEBELL, H. und M. V. SINGER
Wirkungen von Alkohol am menschlichen und tierischen Pankreas. Leber Magen Darm 8(1978)304
83. GOEBELL, H. und M. V. SINGER
Alkohol und Pankreas. In: TESCHKE, R. und C. S. LIEBER, Alkohol und Organschäden, Witzstrock Baden-Baden Köln New York (1981)111
84. GOEBELL, H., C. BODE, R. BASTIAN und G. STROHMEYER
Klinisch asymptomatische Funktionsstörungen des exokrinen Pankreas bei chronischen Alkoholikern. Dtsch. med. Wschr. 95(1970)808
85. GOLDBERG, S. J., C. L. MENDENHALL, A. M. CONNELI und A. CHEDID
"Nonalcoholic" chronic hepatitis in the alcoholics Gastroenterology 72(1977)598
86. GORDON, G. G., K. ALTMAN, A. L. SOUTHERN, E. RUBIN und C. S. LIEBER
Effect of alcohol (Ethanol) administration on sex-hormone metabolism in normal men. New Engl. J. Med. 295(1976)793
87. GOULD, L.
Cardiac effects of alcohol. Amer. Heart J. 79(1970)422
88. GOULD, L., R. REDDY, K. GOSWAMI, K. VENKATARAMAN und R. F. GOMBRECHT
Cardiac effects of two cocktails in normal man. Chest 63(1973)943
89. GROSOGGEAT, Y., J. PAILLAS, P. AUZEPY, M. DEPARIS und J. FACQUET
Les myocardiopathies alcooliques: Données de l'anatomopathologie et de la microscopie électronique Arch. Mal. Coeur 64(1971)36

90. GROSSE-BROCKHOFF, F.
Zur Klassifizierung, Ätiologie und Pathogenese der Myo-
kardiopathien. Dtsch. med. Wschr. 96(1971)659
91. GRÜNBERGER, J. K. IRSIGLER und K. KRYSPIN-EXNER
Chronischer Alkoholismus: Beziehung zwischen Hirn-
leistung und Leberschaden. Wien. Z. Nervenheilk. 28(1970)235
92. HACKL, H.
Neue Sterblichkeitsuntersuchungen von Alkoholkranken
Lebensversicherungsmed. 35(1983)156
93. HAENISCH, G.
Editorial: Volksseuche Alkohol
Arzt und Krankenhaus 5(Aug.1980)0
94. HAFTER, E.
Praktische Gastroenterologie. Thieme Stuttgart 1970
95. HALLEN, O.
Schädigungen des zentralen Nervensystems bei chroni-
ischem Alkoholabusus. Dtsch. med. J. 22(1971)579
96. HEIMANN, H. und D. NAUMANN
Alkohol und Nervensystem. Therapiewoche 31(1981)4706
97. HEYDEN, S.
Alkohol und kardiovaskuläres System.
Münch. med. Wschr. 107(1965)2488
98. HEYMER, A., W. K. LELBACH und H. BROICHER
Internistische Krankheitsbilder bei Mißbrauch und
Sucht. In: LAUBENTHAL, F. Sucht und Mißbrauch Thieme
Stuttgart (1964)203
99. HIBBS, R. G., V. J. FERRANS, W. C. BLACK, B. S. WEILBAECHER,
J. J. WALSH und G. E. BURCH
Alcoholic cardiomyopathy; an electron microscopic
study. Amer. Heart J. 69(1965)766
100. HOLZBACH, E.
Delirium tremens und andere akute Zustände des Alko-
holismus und ihre Behandlung
Therapiewoche 31(1981)4328
101. HOLZGREVE, W.
Sucht und Hilfe. 25 Jahre Deutsche Hauptstelle gegen
die Suchtgefahren. Achenbachdruck Hamm 1972

102. HUFFMANN, G.
Behandlung des Alkoholdelirs
In: (Hrsg.) H.H. WIECK, A. SCHRADER, H. DAUN und R. WIT-
KWSKI, Krankheit Alkoholismus, Perimed Erlangen (1982) 103
103. ICD 1979
In: Todesursachen der Gestorbenen. Fehlbildungen bei
Geborenen. Bearbeitet im Statistischen Bundesamt von
W. CHRISTIAN, Schriftenreihe des Bundesministers für
Jugend, Familie und Gesundheit Bd. 77, Kohlhammer Stutt-
gart Berlin Köln Mainz 1980
104. IRSIGLER, K., K. KRYSPIN-EXNER, W. MILDSCHUH, H. POINTNER
und P. SCHMIDT
Lebermorphologie und Leberfunktion im Delirium tre-
mens Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 9
105. ISHII, H., F. OKUNO, J.-G. JOLY und M. TSUCHIYA
Alkoholbedingte Störungen des Kohlenhydratstoffwech-
sels, Leber Magen Darm 8 (1978) 247
106. Jahrbuch 1983
zur Frage der Suchtgefahren. In Verbindung mit der
Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren. Hrsg.
von H.G. SCHMIDT, Neuland Hamburg 1983
107. JELLINEK, E.M.
The disease concept of alcoholism - College and Uni-
versity Press, Yale New Haven 1942, zit. nach: E. RIETH,
Alkoholismus, Z. Allgemeinmed./Landarzt 47 (1971) 1076
108. JOLLIFFE, N. und E.M. JELLINEK
Vitamin deficiencies and liver cirrhosis in alcoholism.
VII. Cirrhosis of the liver, Quart. J. Stud. Alcohol 2
(1941) 544
109. KALK, H.
Über die Fettleber, Münch. med. Wschr. 107 (1965) 1141
110. KANTHER, R.
Über das Alkoholiker-Herz, das sog. okzidentale Beri-
beri-Herz, Med. Welt Nr. 12 (1964) 608
111. KANTHER, R.
Herzschaden durch Alkoholabusus
Ther. d. Gegenw. 106 (1967) 1410
112. KANZOW, W.T.
Das alkoholische Delirium tremens
Dtsch. Ärztebl. 80 (1983) 43

- 113.KASHGARI,A.
Delirium tremens - Symptomatik und Therapie
Dtsch.Ärztebl. 77(1980)119
- 114.KERNITKE,G.
Tuberkulose und Alkohol, Prax.Pneumol. 22(1968)349
- 115.KERNITKE,G.
Der Tod an Lungentuberkulose, Prax.Pneumol.23(1969)
667
- 116.KIEFHABER,F., A.KRIESSMANN, L.HENSELMANN und S.SEBE-
NING
Klinik und Haemodynamik der Beri-Beri-Myokardiopathie,
Verh.dtsch.Ges.Kreisl.Forsch. 37(1971)415
- 117.KISSIN,B., M.M.KALEY, W.H.SU und R.LERNER
Head and neck cancer in alcoholics.The relationship
to drinking,smoking and dietary patterns
JAMA 224(1973)1174
- 118.KLATSKIN,G.
Alcohol and its relation to liver damage
Gastroenterology 41(1961)443
- 119.KLATSKIN,G.
Alcoholic hepatitis (Diskussionsbeitrag)
In:(Hrsg.) GEROK,W., K.SICKINGER, H.H.HENNEKEUSER
Intern.Symp.Alkohol u.Leber, Schattauer Stuttgart
(1971)284
- 120.KLEY,H.K.
Plasma estrogens and liver cirrhosis
Z.f.Gastroenterol. 17(1979)406
- 121.KLEY,H.K., H.BOTH und F.MORENO
Alkohol und Endokrinium.In: TESCHKE,R. und C.S.LIEBER,
Alkohol und Organschäden, Witzstrock Baden-Baden Köln
New York (1981)124
- 122.KNISCHESKI,E.
Kinder- und Jugendalkoholismus
bk-Information 1, Blaukreuz Wuppertal Bern 1980
- 123.KOCH,H.
Karzinome der Mundhöhle
Med.habil.Düsseldorf 1974.In: Forschungsberichte des
Landes Nordrhein-Westfalen Westdeutscher Verlag Op-
laden 1974

124. KOCHSIEK, K.
Klassifizierung der Kardiomyopathien
Münch.med.Wschr. 118(1976)741
125. KORB, G.
Alcoholic liver disease
Vortrag X.Triennial World Congress of Pathology, 25.-
29.Sept.1978, Rio de Janeiro, Brasilien
126. KOUFEN, H.
Anfälle beim Alkoholismus
In:(Hrsg.) WIECK, H.H., A.SCHRADER, H.DAUN und R.WIT-
KOWSKI Krankheit Alkoholismus Perimed Erlangen (1982)
43
127. KÜBLER, W., H.ZEBE, W.MÄURER, H.MEHMEL und G.ZECKL
Die kongestive Kardiomyopathie
Münch.med.Wschr. 118(1976)751
128. KÜHN, H.A. und H.LIEHR
Aktuelle Hepatologie. 3.Leber-Symposium Vulpera/
Schweiz vom 5.-7.9.1968. In: Beiheft der Z.Acta-
hepato-splenologica, Thieme Stuttgart 1969
129. KUHN, H.
Alkohol und Herz. In: TESCHKE, R. und C.S.LIEBER,
Alkohol und Organschäden, Witzstrock Baden-Baden Köln
New York (1981)146
130. KUHN, H. und F.LOOGEN
Die Wirkung von Alkohol auf das Herz einschließlich
der Alkoholkardiomyopathie. Internist 19(1978)97
131. KUNTZ, E.
In: Wie lange macht die Leber noch mit?
Internationaler Fortbildungskongress der Bundesärzte-
kammer, Davos März 1978, Selecta 20(1976)1952
132. KURZ, H.
Interaktionen von Arzneimitteln und Alkohol
Dtsch.Ärztebl. 79(1982)33
133. LAUBENTHAL, F.
Sucht und Mißbrauch. Thieme Stuttgart 1964
134. LAUBRY, C.
Les myocardies
In: Nouveau Traite de Pathologie Interne, Gaston Doin
Cie Paris (1930)530. zit.nach WENDT, V.E., C.WU, R.BALCON,
G.DOTY und R.J.BING, Hemodynamic and metabolic effects
of chronic alcoholism in man. Amer.J.Cardiol. 15(1965)
175

135. LEEVY, C.M., T. CHEN und R. ZETTERMAN
Alcoholic hepatitis, cirrhosis and immunologic reactivity. Ann. N.Y. Acad. Sci. 252(1975)106
136. LEIBER, B. und G. OLBRICH
Die klinischen Syndrome, Bd. 1, Urban und Schwarzenberg (1981)1129
137. LELBACH, W.K.
Chronisch-entzündliche Lebererkrankungen und Alkoholeinfluß. Dtsch. med. J. 20(1969)507
138. LELBACH, W.K.
Die alkoholische Fettleber- Ihre Rückbildung durch Alkoholabstinenz. Münch. med. Wschr. 113(1971)1549
139. LELBACH, W.K.
Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Alkohol-Leberschäden Dtsch. med. Wschr. 97(1972)1435
140. LIEBER, C.S.
Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury. New. Engl. J. Med. 298(1978)888
141. LIEM, C.-F.
Die chronische alkoholische Pankreatitis Schweiz. med. Wschr. 100(1970)1473
142. LINDSELL, D.R.M., A.G. WILSON und J.D. MAXWELL
Fractures on the chest radiograph in detection of alcoholic liver disease. Brit. med. J. 285(1982)597
143. LINT, DE J. und W. SCHMIDT
Consumption averages and alcoholism prevalence: A brief review of epidemiological investigations Brit. J. Addict. 66(1971)97
144. LEDERMANN, S.
Alcool, Alcoolisme, Alcoolisation. Donnees scientifiques de caractere psychologique, economique et social. Institut National d'Etudes Demographiques, Paris 1956
145. LÖSER, H.
Erkennungsmerkmale der Alkoholembryopathie Dtsch. Ärztebl. 79(1982)34
146. LÖSER, H., M. WIEDOM und J.R. PFEFFERKORN
Diagnostik der Alkoholembryopathie. Bericht über 53 betroffene Kinder. Diagnostik 15(1982)1029

147. LUDS, H. und E. BUTER-WEIDEN
Alkohol und Tuberkulose. In: TESCHKE, R. und C. S. LIEBER
Alkohol und Organschäden, Witzstrock Baden-Baden
Köln New York (1981) 176
148. LUTTEROTTI, A. VON
Frühsymptome des chronischen Alkoholismus (Prognosti-
scher Wert einiger klinischer Untersuchungsmethoden)
Münch. med. Wschr. 106(1964) 2203
149. LUTTEROTTI, A. VON
Chronischer Alkoholismus als Ursache von Arrhythmien
Z. Kreislaufforsch. 56(1967) 275
150. LUTTEROTTI, A. VON
Alkohol und Herz. Münch. med. Wschr. 111(1969) 129
151. LUTTEROTTI, A. VON
Das Alkoholikerherz. Med. Klin. 67(1972) 1425
152. MAJEWSKI, F.
Alkohol-Embryopathie. In: TESCHKE, R. und C. S. LIEBER
Alkohol und Organschäden, Witzstrock Baden-Baden
Köln New York (1981) 199
153. MARTINI, G. A. und CH. BODE
Zur Epidemiologie der Lebercirrhose
Internist 11(1970) 84
154. MARTINI, G. A. und W. DÜLLE
Krankheitsbilder bei Leberschäden durch Alkohol
Dtsch. med. Wschr. 90(1965) 793
155. MCKINNEY, B.
Pathology of the cardiomyopathies, Kap. 15, Alcoholic
cardiomyopathy, Butter worths London (1974) 398
156. MEISTER, H. P.
The "Munich Beer Heart" - Revisited. Das Münchner Bier-
herz. Beitr. Path. 157(1976) 1
157. MEYER, J.
Die Myokardiopathien. Dtsch med. Wschr. 94(1969) 1755
158. MIKAT, B.
Die Grundzüge der Todesursachenstatistik.
Med. Welt 9(1965) 443
159. MITTERMAYER, C., H. THIELE, G. SPILLNER und P. OSTENDORF
Über die Pathogenese des Mallory-Weiss-Syndroms
Beitr. Path. 144(1971) 44

160. MÜSSLACHER, H.
Die Alkoholkardiomyopathie.
Wien.klin.Wschr.(Suppl.) 10(1973)1
161. MÜSSLACHER, H., J. SLANY, H. HANAK und L. STOCKINGER
Alkoholmyokardiopathie. Vorläufige Mitteilung der
elektronenoptischen Auswertung von Myokardbiopsie-
material. Z.Kreislaufforsch. 60(1971)303
162. MONO, G.
Alkoholische Kardiomyopathie. Fortschr.Med. 92(1974)844
163. MÜTING, D., R. ECKNAUER, E. W. FÜNFELD und H. F. SCHIEFER
Untersuchungen zur Pathogenese und Biochemie des
Alkoholdelirs. Med.Welt 24(1973)1441
164. NAUMANN, G. O. H. und D. J. APPLE
Pathologie des Nervus opticus. In: (Hrsg.) W. DOERR,
G. SEIFERT und E. UEHLINGER, Spezielle pathologische
Anatomie, Bd. 12, Springer Berlin Heidelberg New York
(1980)714
165. NEUNDÖRFER, B. und K. NIEMÖLLER
Neurologische Störungen bei Alkoholkranken
Therapiewoche 31(1981)4317
166. NEUNDÖRFER, B., L. MEYER-WAHL und J. G. MEYER
Symptomatische Epilepsie bei Hirnmetastasen
Münch.med.Wschr. 121(1979)431
167. NIEMEYER, F. VON
Lehrbuch der spec.Pathologie und Therapie, 6 ed., 1,
293(1865). zit. nach H. P. MEISTER The "Munich Beer
Heart" - Revisited. Beitr.Path. 157(1976)1
168. OLDERSHAUSEN, H. F. VON
Über die Pathogenese alkoholischer Leberschäden
Dtsch.med.Wschr. 89(1964 a)867
169. OLDERSHAUSEN, H. F. VON
Zur sozialmedizinischen Bedeutung und Pathogenese
der alkoholischen Leberschäden. In: (Hrsg.) L. WANNAGAT,
Leber, Haut und Skelett, 3. Lebertagung der Sozial-
mediziner Bad Mergentheim 20.-22.9.61, Thieme Stutt-
gart (1964 b) 164
170. OLSEN, E. G. J.
Pathologie der "primären" Kardiomyopathien
Münch.med.Wschr. 118(1976)735

171. OLSEN, E.G.J.
Zur Pathologie der Kardiomyopathie
Schwerpunkt Med. 1(1978)103
172. OPPOLZER
Vorlesungen über spezielle Pathologie und Therapie
E.VON STOFFELLA I, 111(1866), Zit. nach H.P. MEISTER
The "Munich Beer Heart" - Revisited. Beitr.Path.
157(1976)1
173. ORTMANS, H. und K. EISENBERG
Bedeutung biochemischer Meßwerte bei Diagnostik und
Verlaufskontrolle alkoholbedingter Lebererkrankungen
Med.Klin. 71(1976)380
174. PACHINGER, O., H. TILLMANN, J.C. MAO, J.M. FAUVEL und
R.J. BING
The effect of prolonged administration of ethanol
on cardiac metabolism and performance in the dog
J.Clin.Invest. 52(1973)2690
175. PALMER, E.D.
Alcoholic gastritis. Letter to the editor.
JAMA 223(1973)691
176. PANSE, F., G. MENTZEL und G. KOCKOTT
Die Therapie von Mißbrauch und Sucht im Rahmen von
Landeskrankenhäusern. In: F. LAUBENTHAL, Sucht und Miß-
brauch, Thieme Stuttgart (1964)332
177. PARKER, B.M.
The effects of ethyl alcohol on the heart
JAMA 228(1974)741
178. PEIFFER, J.
Pathologie des Zentralnervensystems bei chronischem
Alkoholismus. In: (Hrsg.) H.H. WIECK, A. SCHRADER, H.
DAUN und R. WITKOWSKI, Krankheit Alkoholismus, Peri-
med Erlangen (1982)71
179. PEQUIGNOT, G.
Die Rolle des Alkohols bei der Ätiologie von Leber-
zirrhosen in Frankreich
Münch.med.Wschr. 103(1961)1464
180. PLIESS, G.
Fortschritte in der Tuberkuloseforschung
Ärztl.Praxis 27(1975) 3350

181. POPPER, H.
Alcoholism and liver disease
Gastroenterology 39(1960)643
182. POPPER, H.
a) Hepatic fibrosis and collagen metabolism in the liver
b) Overview of past and future of hepatic collagen metabolism
In: POPPER, H. und K. BECKER, Collagen metabolism in the liver, Stratton International Medical Book Corporation, New York 1975
183. POPPER, H.
Die Leberfibrose - Entstehung, Dynamik und klinische Bedeutung. Leber Magen Darm 8(1978)65
184. POWELL, W. J. und G. KLATSKIN
Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Amer. J. Med. 44(1968)406
185. PROKOP, H.
Tuberkulose und Alkoholismus. Prax. Pneumol. 25(1971)717
186. Prokop, H.
Beitrag zur Frage der Lebenserwartung von tuberkulösen Alkoholikern. Lebensvers. Med. 27(1975)15
187. PUSCH, H.-J.
Alkoholbedingte Pankreasschäden
Bayer. Ärztebl. Nr. 12 (1976)1126
188. RAMSAY, L. E.
Alcohol and myocardial infarction in hypertensive men
Amer. Heart J. 98(1979)402
189. REGAN, T. J.
Ethyl alcohol and the heart
Circulation 44(1971)957
190. REGAN, T. J., G. KOROGENIDIS, C. B. MOSCHOS, H. A. OLDEWURTEL, P. H. LEHAN und H. K. HELLEMS
The acute metabolic and hemodynamic responses of the left ventricle to ethanol
J. Clin. Invest. 45(1966)270

191. REGAN, T.J., G.E. LEVINSON, H.A. OLDEWURTEL, M.J. FRANK,
A.B. WEISSE und C.B. MOSCHOS
Ventricular function in noncardiacs with alcoholic
fatty liver: Role of ethanol in the production of
cardiomyopathy. J.Clin. Invest. 48(1969)397
192. REISNER, H.
Alkoholische Polyneuropathie. In: (Hrsg) H.H. WIECK,
A. SCHRADER, H. DAUN und R. WITKOWSKI, Krankheit Alko-
holismus, Perimed. Erlangen (1982)97
193. REMY, D.
Die internistischen Komplikationen des Alkoholismus
Z. Allgemeinmed./Landarzt 49(1973)955
194. RIETH, E.
Alkoholismus. Z. Allgemeinmed./Landarzt 47(1971)1076
195. RITTER, U.
Zur Alkoholpankreatitis. Dtsch. med. Wschr. 90(1965)382
196. RIVA, G. und D.M. WEINER
Zur Ätiologie der Lebercirrhose. Statistische Erhebung
an 331 autopsisch verifizierten Fällen von Lebercir-
rhose
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 16(1960)65
197. ROBERTS, D.M.
Chronic gastritis, alcohol and nonulcer dyspepsia
GUT 13(1972)768
198. ROESSLE, R. und F. ROULET
Maß und Zahl in der Pathologie. Springer Berlin 1932
199. ROSSEL, U.
Todesumstände, Todesursachen und Obduktionsbefunde bei
chronischen Alkoholikern. Med. diss. FU-Berlin 1969
200. ROTHMAN, K.J. und A. KELLER
The effect of joint exposure to alcohol and tobacco
on risk of cancer of the mouth and pharynx
J. chron. Dis. 25(1972)711
201. ROTTER, H.
Über die Bedeutung der Phasen für die Dynamik des
Alkoholismus. Wien. med. Wschr. 112(1962)704
202. RUSTER, W., G. BERGHAUS und G. DOTZAUER
Der Alkoholkranke im Straßenverkehr
Dtsch. Ärztebl. 77(1980)451

203.SANDERS,M.G.

Alcoholic cardiomyopathy: a critical review
Quart.J.Stud.Alcohol. 31(1970)324

204.SARLES,H.

Pancreatitis.Symposium Marseille 1963.Bibliotheca
Gastroenterologica,Fasc.7,Karger Basel New York 1965

205.SARLES,H.

Alcohol and chronic pancreatitis
Proc.Roy.Soc.Med. 65(1972)847

206.SARLES,H.

An international survey on nutrition and pancreatitis
Digestion 2(1973)389

207.SARLES,H.

In: Der Trinker verschleißt seine Eingeweide.
Vortrag auf der 4.Tagung der Europäischen Gesell-
schaft für Innere Medizin 28.-30.4.77.Zit. nach
Selecta 30(1977)2659

208.SARLES,H., J.C.SARLES, R.CAMATTE, R.MURATORE, M.GAINI,
C.GUIN, J.PASTOR und F.LE ROY

Observations on 205 confirmed cases of acute pancrea-
titis, recurring pancreatitis and chronic pancreati-
tis. GUT 6(1965)545

209.SARLES,H., R.C.CROS, R.NICOLAS und J.P.DURBEC

Quantity of alcohol consumption and risk of chronic
pancreatitis. Scand.J.Gastroenterol.11(Suppl.41)
(1976)45

210.SATTES,H.

Psychopathologie des chronischen Alkoholismus und der
Trunksucht.
In: Alkoholismus und Folgekrankheiten.Vorträge des 27.
Nürnberger Fortbildungskongresses der Bayerischen
Landesärztekammer.Schriftenreihe der Bayerischen Lan-
desärztekammer Bd.42 (1977)74

211.SCHEID,W. und A.HUHN

Zur Klinik und Therapie des Alkoholdelirs
Dtsch.med.Wschr. 83(1958)2193

212.SCHENK,E.A. und J.COHEN

The heart in chronic alcoholism.Clinical and patho-
logical findings.Path.Microbiol. 35(1970)96

213. SCHMALBRUCH, H. und T. DUME
Klinisch inapparente Alkoholschädigung der menschlichen Herzmuskelzelle.
Arch. Kreislaufforsch. 58(1969)202
214. SCHMIDT, H. G.
Straßenverkehr und Alkohol
In: Jahrbuch 1983 zur Frage der Suchtgefahren. Neu-land Hamburg (1983)30
215. SCHMIDT-WILCKE, H. A. und G. A. MARTINI
Akute und chronische Alkoholschäden im Bereich des Gastrointestinaltraktes
Dtsch. med. Wschr. 100(1975)700
216. SCHNEIDER, J. und H. KAFFARNIK
Alkoholbedingte Störungen des Fettstoffwechsels
Leber Magen Darm 8(1978)255
217. SCHOTTENFELD, D.
Alcohol as a co-factor in the etiology of cancer
Cancer 43(1979)1962
218. SCHRAPPE, O.
Alkohol und psychiatrische Krankheiten
Internist 9(1968)264
219. SCHRAPPE, O.
Alkohol und Nervensystem. In: TESCHKE, R. und C. S. LIEBER, Alkohol und Organschäden, Witzstrock Baden-Baden Köln New York (1981)211
220. SCHREIBER, H. W., A. LUCHMANN, K. H. SCHRIEFERS und G. ESSER
Über das Ulkus bei der Leberzirrhose
Dtsch. med. Wschr. 89(1964)1787
221. SCHULER, S.
Hautveränderungen bei Alkoholismus
Diagnostik 14(1981)83
222. SEGEL, L. D., S. V. RENDIG, Y. CHOQUET, K. CHACKO, E. A. AMSTERDAM und D. T. MASON
Effect of chronic graded ethanol consumption on the metabolism, ultrastructure and mechanical function of the rat heart. Cardiovasc. Res. 9(1975)649
223. SERENY, G. und P. DEVENYI
Portal fibrosis in alcoholic liver disease
Amer. J. Gastroenterol. 57(1972)429

224. SHANOFF, H.M.
Alcoholic cardiomyopathy: an introductory review
Cand.med.Ass.J. 106(1972)55
225. SHAW, S.
Alkoholbedingte Störungen des Aminosäurestoffwechsels
Leber Magen Darm 8(1978)265
226. SHERLOCK, S., P. BRUNT und P.J. SCHEUER
Clinical and pathological aspects of alcoholic liver
disease. In: (Hrsg.) GEROK, W., K. SICKINGER und H.H.
HENNEKEUSER Intern.Symp.Alkohol u. Leber, Schattauer
Stuttgart (1971)383
227. SIEDE, W.
Klinisches Bild der Alkohol-Hepatitis (Diskussions-
beitrag). In: (Hrsg.) GEROK, W., K. SICKINGER und H.H.
HENNEKEUSER Intern.Symp.Alkohol u. Leber, Schattauer
Stuttgart (1971)280
228. SINGER, R.
Zur Chemotherapie der Mundschleimhautkarzinome. Tier-
experimentelle Untersuchungen und klinische Pilot-
studie. Med.habil.-Schrift Heidelberg 1978
229. SLANY, J. und H. MÜSSLACHER
Elektrokardiographische und vektorkardiographische
Befunde bei Alkoholmyokardiopathien
Med.Klin. 67(1972)1429
230. SMALS, G.A., P.W. KLOPPENBORG, K.T. NJO, J.M. KNOBEN
und C.M. RULAND
Alcohol induced cushingoid syndrome
Brit.Med.J. II (1976)1298
231. SOER, J. VON
Jugendalkoholismus. Empirische Bestandsaufnahme, Er-
klärungsansätze, Therapie
Beltz Weinheim und Basel 1980
232. SPALLEK, R.
Magenresektion und Alkoholismus.
Med.Diss. Tübingen 1969
233. Statistisches Jahrbuch 1981
für die Bundesrepublik Deutschland. 17. Kap. Gesund-
heitswesen. Hrsg. vom Statistischen Bundesamt Wiesbaden
Kohlhammer Stuttgart und Mainz (1981)374

234. STEELL, G.

Textbook on disease of the heart, MacMillan Co. Manchester (1906) 18. Zit. nach WENDT, V.E., C.WU, R.BALCON, G.DOTY und R.J.BING, Hemodynamic and metabolic effects of chronic alcoholism in man Amer.J.Cardiol. 15(1965)175

235. STEINER, W.

Vergleichende Beurteilung endoskopischer Diagnostik- und Therapieverfahren beim Kehlkopfkrebs und seinen Vorstadien. Med. Habil. Erlangen 1979

236. STEINER, W.

Untersuchungen zur Erkennung von Risikogruppen für Tumorerkrankungen im Kopf- und Halsbereich Forschungsbericht, Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit 1983

237. STREMMEL, W. und G. STROHMEYER

Alkohol und Mineralstoffwechsel. In: TESCHKE, R. und C.S.LIEBER, Alkohol und Organschäden, Witzstrock Baden-Baden Köln New York (1981) 64

238. STROHMEYER, G., W. BERGES und M. WIENBECK

Aktueller Stand der Intensivmedizin in der Gastroenterologie, Intensivmedizin 14(1977)315

239. SZUCHOVSKY, G., I. KENYERES und L. HARSANYI

Untersuchungen der alkoholischen Motivation und Beeinflussung auf Grund der bei 1681 Selbstmördern erzielten Obduktionsergebnisse Dtsch.Z.Ges.Gerichtl.Med. 55(1964)67

240. TESCHKE, R.

Biochemische und klinische Aspekte alkoholbedingter Leberschäden. Mat. Med. Nordm. 30(1978)269

241. TESCHKE, R.

Alkohol und Leber. In: TESCHKE, R. und C.S.LIEBER, Alkohol und Organschäden, Witzstrock Baden-Baden Köln New York (1981) 89

242. TESCHKE, R. und C.S. LIEBER

Biochemie und Pathophysiologie des Alkoholstoffwechsels. Leber Magen Darm 8(1978)237

243. TESCHKE, R. und C.S. LIEBER

Alkohol und Organschäden. Epidemiologische, klinische, biochemische und therapeutische Aspekte. Hrsg. von T.GHEORGHIU, Das gastroenterologische Kompendium Witzstrock Baden-Baden Köln New York 1981 (a)

244. TESCHKE, R. und C.S. LIEBER

Biochemie und Pathophysiologie des Alkoholmetabolismus. In: TESCHKE, R. und C.S. LIEBER, Alkohol und Organschäden, Witzstrock Baden-Baden Köln New York (1981 b) 19

245. TESCHKE, R., J. RAUEN, J. GELLERT, G. STUTZ und G. STROHMEYER

Klinik alkoholbedingter Leberschäden
Leber Magen Darm 8(1978)291

246. THALER, H.

Die Fettleber und ihre pathogenetische Beziehung zur Leberzirrhose. Virchows Arch. path. Anat. 335(1962)180

247. THALER, H.

Die Fettleber und ihre Probleme. Internist 7(1966)21

248. THALER, H.

Ätiologie und Pathogenese der Leberzirrhosen
Dtsch. med. J. 19(1968)369

249. THALER, H.

Alkohol und Leberschaden. Dtsch. med. Wschr. 94(1969)1213

250. THUMFART, W., M. WEIDENBECHER, G. WALLER und H.-J. PESCH

Chronic mechanical trauma in the etiology of oropharyngeal carcinoma
J. Max. fac. Surg. 6(1978)217

251. THURMAN, R.G., T. YONETANI, J.R. WILLIAMSON und B. CHANCE

Alcohol and aldehyde metabolizing systems
Johnson Research Foundation Colloquia Series. Academic Press New York San Francisco London 1974

252. THURMAN, R.G., J.R. WILLIAMSON, H.R. DROTT und B. CHANCE

Alcohol and aldehyde metabolizing systems.
Vol. 2 Enzymology and subcellular organelles
Vol. 3 Intermediary metabolism and neurochemistry
Johnson Research Foundation Colloquia Series. Academic Press New York San Francisco London 1977, 1978

253. TIMMIS, G.C., R.C. RAMOS, S. GORDON und V. GANGADHARAN

The basis for differences in ethanol induced myocardial depression in normal subjects
Circulation 51(1975)1144

254. TROJAN, A.

Epidemiologie des Alkoholkonsums und der Alkoholkrankheit in der Bundesrepublik Deutschland
Suchtgefahren 26(1980)1

255.UNI-KURIER

Alkoholismus erblich?
Zeitschrift der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg 4(1978)52

256.VAN WAES,L. und C.S.LIEBER

Early perivenular sclerosis in alcoholic fatty liver:
an index of progressive liver injury
Gastroenterology 73(1977)646

257.WAGNER,P.I.

Beriberi heart disease.Physiologic data and difficulties in diagnosis.Amer.Heart J. 69(1965)200

258.WALLER,H.D., O.NERKE und E. HEIDEMANN

Alkoholtoxische Störungen der Hämatopoese
Diagnostik 12(1979)111

259.WEISS,S. und R.W.WILKINS

The nature of the cardiovascular disturbances in nutritional deficiency states (beriberi)
Ann.intern.Med. 11(1937)104

260.WENDT,V.E., C.WU, R.BALCON, G.DOTY und R.J.BING

Hemodynamic and metabolic effects of chronic alcoholism in man.Amer.J.Cardiol. 15(1965)175

261.WEPLER,W.

Die pathologische Anatomie der Leberschädigung durch Alkohol.In:KÜHN,H.A. und H.LIEHR, Aktuelle Hepatologie, Beiheft der Z.Acta-hepatosplenologica, Thieme Stuttgart (1969 a)55

262.WEPLER,W.

Pathologische Anatomie der chronischen Hepatitis und der chronischen Alkoholschäden an der Leber
Dtsch.med.J. 20(1969 b)490

263.WIECK,H.H.

Probleme der Polyneuritiden
Fortschr.Neurol.Psychiat. 23(1955)379

264.WIECK,H.H., A.SCHRADER, H.DAUN und R.WITKOWSKI

Krankheit Alkoholismus.Epidemiologie-Symptomatologie-Diagnose-Therapie,Perimed Erlangen 1981

265.WIENBECK,M. und N.STEFENELLI

Alkohol und Gastrointestinaltrakt
Leber Magen Darm 8(1978)299

266. WIESER, S.
Alkoholismus 1940 - 1959
1. Teil: Dokumentation, Begriffe und Definitionen,
Stoffwechsel, Ätiologie
Fortschr. Neurol. Psychiat. 30(1962)169
267. WIESER, S.
Alkoholismus II.
Psychiatrische und neurologische Komplikationen
Fortschr. Neurol. Psychiat. 33(1965)349
268. WILDHIRT, E.
Alkohol und Leber
In: Alkoholismus und Folgekrankheiten, Vorträge des 27.
Nürnberger Fortbildungskongresses der Bayerischen
Landesärztekammer. Schriftenreihe der Bayerischen Lan-
desärztekammer, Bd. 42 (1977)54
269. WINK, K. und W. BRETT
Die alkoholische Kardiomyopathie
Med. Monatsschr. 30(1976)485
270. WOHLGEMUTH, B. und J. REICHMANN.
Histomorphologische Leberbefunde beim Gastroduo-
denalulcus.
Acta hepato-splenol. 12(1965)65
271. WÜRSCH, T.G., H. HESS, R. WALSER, H.R. KÜLZ, S. PELLONI,
E. VOGEL, P. SCHMID und A.L. BLUM
Die Epidemiologie des Ulcus duodeni
Dtsch. med. Wschr. 103(1978)613
272. WUHRMANN, F. und S. NIGGLI
Die Myokardose. Dtsch. med. Wschr. 90(1965)1261
273. WYNDER, E.L., I.J. BROSS und R.M. FELDMANN
A study of the etiological factors in cancer of the
mouth. Cancer 10(1957)1300
274. WYSS, R.
Klinik des Alkoholismus. Psychiatrie der Gegenwart,
Bd. 2, Springer Berlin Heidelberg New York (1960)265
275. ZIEGLER, H.
Epidemiologie des Alkoholismus. In: TESCHKE, R. und C.
S. LIEBER, Alkohol und Organschäden, Witzstrock Baden-
Baden Köln New York (1981)11

276. ZIVY, P.

Acta phtisiol. (Paris) 20(1965)6. Zit. nach H. PROKOP,
Tuberkulose und Alkoholismus, Prax. Pneumol. 25
(1971) 717

277. ZOLLINGER, H. U. und M. J. MIHATSCH

Renal Pathology in Biopsy. Light electron and immuno-
fluorescent microscopy and clinical aspects.
Springer Berlin Heidelberg New York 1978

Ich danke Herrn Prof.Dr.G.Pliess für
die freundliche Überlassung des Themas,
die Beratung und Unterstützung bei der
Abfassung dieser Arbeit.

Lebenslauf

- 18.11.1943 geboren als zweites Kind des Kaufmanns Gottfried Schwipper und seiner Ehefrau Edith, geb. Zinner in Asch (CSSR)
- 1950 - 1954 Besuch der Volksschule Evangelische Regentenschule in Mönchengladbach
- 1954 - 1965 Besuch des Mathem.-Naturw.Gymnasiums in Mönchengladbach, Abschluß mit Abitur am 1.2.1965.
- Sommersemester 1965 Beginn des Zahmedizinstudiums an der Universität Erlangen
- 5.10.1971 Bestallung als Zahnarzt
- Wintersemester 1971 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Erlangen
- 1.10.71 - 31.12.71 und
1.3.72 - 31.1.73 Zahnärztliche Tätigkeit als Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität Erlangen (Direktor: Prof.Dr.Dr.G.Steinhardt)
- 1.2.73 - 30.11.73 Zahnarzt am Deutschen Hospital des Malteser Hilfsdienstes in Danang/Südvietnam
- 1.3.74 - 30.6.75 Zahnärztliche Tätigkeit als Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität Erlangen (Direktor: Prof.Dr.Dr.E.Steinhäuser)
- 29.1.1976 Abschluß des ärztlichen Staatsexamens
- 1.2.76 - 31.1.77 Medizinalassistentenzeit
- 25.2.1977 Approbation als Arzt
- 1.3.77 - 30.7.77 Assistenzarzt der chirurgischen Abteilung am Städtischen Krankenhaus Neumarkt/OPF. (Chefarzt: Dr.H.Koch)
- 1.8.77 - 31.1.78 Assistenzarzt der Anaesthesie-Abteilung am Städtischen Krankenhaus Neumarkt/OPF. (Chefarzt: Dr.R.Wagner)
- 1.2.1978 Beginn der Weiterbildung zum Arzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Assistenzarzt an der Nordwestdeutschen Kieferklinik der Universität Hamburg (Direktor: Prof.Dr.Dr.G.Pfeifer)
- 1.2.80 - 31.5.80 und
1.1.81 - 28.2.81 6-monatige Tätigkeit als Arzt und Zahnarzt in einem kambodschanischen Flüchtlingslager an der thailändisch-kambodschanischen Grenze

- 21.3.1983 Promotion zum Doktor der Medizin mit
dem Thema "5-Jahresüberlebensrate von
Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen
nach präoperativer Chemotherapie und
anschließender Radikaloperation".
- 28.10.83 Anerkennungsurkunde als "Arzt für
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie"
- Januar 1984 16 wissenschaftliche Publikationen und
8 Vorträge auf nationalen und inter-
nationalen Kongressen.
- Assistenzarzt an der Nordwestdeutschen
Kieferklinik der Universität Hamburg
(Direktor: Prof.Dr.Dr.G.Pfeifer)
-

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen